UNIVERSITÉ DE LAUSANNE – FACULTÉ DE MÉDECINE
CENTRE D'E.E.G. ET DE CONSULTATIONS
NEUROLOGIQUES DE L'HÔPITAL CANTONAL
Médecin-chef: Docteur TH. OTT, privat docent
POLICLINIQUE MÉDICALE UNIVERSITAIRE
Directeur: Professeur ED. JÉQUIER-DOGE

# Contribution à l'étude de la Maladie de Thomsen

## Etude d'une famille valaisanne

**Thèse**

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Lausanne
pour l'obtention du grade de Docteur en médecine

par

**Claude Schneider**

Médecin diplômé de la Confédération Suisse,
originaire de Bätterkinden (Berne)

1960

ZURICH 1961
ORELL FÜSSLI ARTS GRAPHIQUES S.A., ZURICH

UNIVERSITÉ DE LAUSANNE – FACULTÉ DE MÉDECINE
CENTRE D'E.E.G. ET DE CONSULTATIONS
NEUROLOGIQUES DE L'HÔPITAL CANTONAL
Médecin-chef: Docteur TH. OTT, privat docent
POLICLINIQUE MÉDICALE UNIVERSITAIRE
Directeur: Professeur ED. JÉQUIER-DOGE

# Contribution à l'étude de la Maladie de Thomsen

## Etude d'une famille valaisanne

**Thèse**

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Lausanne
pour l'obtention du grade de Docteur en médecine

par

**Claude Schneider**

Médecin diplômé de la Confédération Suisse,
originaire de Bätterkinden (Berne)

ZURICH 1961
ORELL FÜSSLI ARTS GRAPHIQUES S.A., ZURICH

UNIVERSITÉ DE LAUSANNE

*Faculté de Médecine*

Le Conseil de la faculté de médecine de l'Université de Lausanne, après avoir pris connaissance des rapports favorables de M. le professeur *Ed. Jéquier-Doge* et de M. le Dr *Th. Ott*, privat docent, et sans se prononcer sur les opinions du candidat, autorise l'impression de la thèse intitulée: *Contribution à l'étude de la Maladie de Thomsen*, présentée par M. *Claude Schneider* pour l'obtention du grade de Docteur en médecine.

Lausanne, le 16 novembre 1960.

Le Doyen: Professeur *G. Winckler*

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Publié dans les
Archives Suisses de Neurologie, Neurochirurgie et de Psychiatrie
Volume *88*, 2

A mon maître, Monsieur le docteur *Th. Ott*
A Monsieur le professeur *Ed. Jéquier-Doge*
A Monsieur le docteur *G. Schneider*

en témoignage d'attachement
et de très vive gratitude

TRAVAIL DU CENTRE D'E.E.G. ET DE CONSULTATIONS NEUROLOGIQUES
DE L'HÔPITAL CANTONAL (Dr TH. OTT, privat docent)
ET DE LA POLICLINIQUE MÉDICALE UNIVERSITAIRE
(Professeur ED. JÉQUIER-DOGE) DE LAUSANNE

# Contribution à l'étude de la Maladie de Thomsen

## Etude d'une famille valaisanne

Par CLAUDE SCHNEIDER

En 1957 nous avons eu, grâce à l'obligeance du Dr *Th. Ott*, l'occasion d'examiner un jeune Valaisan atteint d'une myotonie congénitale. L'interrogatoire a révélé qu'un frère du patient présentait les mêmes symptômes, nous l'avons aussi examiné. En 1959 il nous a été possible de les hospitaliser tous les deux pendant quelques jours à la Policlinique médicale pour y procéder à des examens plus approfondis complétés par de multiples recherches de laboratoire. Au cours de la même année nous nous sommes livrés en Valais à l'examen de plusieurs autres membres de la famille ainsi qu'à une enquête généalogique.

C'est pourquoi il nous a paru intéressant de verser au dossier de la maladie de Thomsen ces deux nouvelles observations suisses complétées par un arbre généalogique. Elles seront précédées d'un rappel historique et suivies d'une étude clinique comprenant, outre une analyse sémiologique, l'exposé des faits acquis et des principales hypothèses soulevées par cette maladie héréditaire rare[1]).

### I. Introduction

En 1874, *Leyden* publie la première description de la Myotonie congénitale: il analyse avec précision le trouble myotonique dans les mouvements volontaires et, dans l'observation qu'il rapporte, laisse pressentir le caractère familial de la maladie

« . . . *die Rigidität der Muskeln, Muskelsteifigkeit*, eine mehrfach beobachtete, aber noch wenig studierte Erscheinung . . . Die willkürlichen Bewegungen solcher rigiden Muskeln sind langsam, steif, ungelenk, der Kranke braucht augenscheinlich eine ungewöhnlich große Anstrengung, um sie zur Contraction zu bewegen. Einmal contrahiert, bleiben sie in der Verkürzung, und der Kranke bedarf wieder einer relativ großen Anstrengung der Antagonisten, um jene zu extendieren. »

[1] Nous tenons à exprimer notre gratitude à tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail, en particulier à Monsieur le professeur *D. Klein*, directeur de l'Institut de génétique de l'Université de Genève, Monsieur le Dr *M. Tchicaloff*, médecin-chef du Laboratoire d'électromyographie de l'Institut de physiatrie de l'Université de Genève et Monsieur le Dr *Th. Rabinowicz*, médecin-chef du Laboratoire de neuropathologie de l'Institut d'anatomie pathologique de l'Université de Lausanne.

Deux ans plus tard, *Thomsen* publie son auto-observation et l'étude de sa famille: «Tonische Krämpfe in willkürlich beweglichen Muskeln in Folge von ererbter psychischer Disposition (Ataxia muscularis?)». Ce mémoire de 16 pages où l'auteur fait une large place à l'anecdote et à l'expérience vécue ne passe pas inaperçu. En 1876, dans son travail paru peu après celui de *Thomsen*, *Seeligmüller* (cité par *G. Ballet* et *P. Marie*) avait qualifié la maladie de «paralysie spasmodique hypertrophique». En 1881, *Strümpell* propose le nom de «Myotonia congenita» et en 1883, *Westphal*, celui de «maladie de Thomsen» (Thomsensche Krankheit).

*Asmus Julius Thomsen* (1815–1896) est né dans le Schleswig du Sud, territoire danois annexé par la Prusse en 1864; toute sa vie, il pratique la médecine à Kappeln sur Schlei avec le titre officiel de conseiller sanitaire. Durant sa longue existence, il publie plusieurs travaux scientifiques, quelques traductions de poèmes et, outre son mémoire de 1876, une nouvelle étude sur la Myotonie congénitale en 1892.

Les peines disciplinaires d'un de ses fils, accusé de simulation et auquel les autorités militaires prussiennes avaient refusé des certificats ont engagé Thomsen à publier son mémoire, après 36 ans de pratique médicale. Il est de ce fait bien naturel que son travail témoigne d'une certaine «subjectivité» que relèvera *Strümpell*.

Ignorant l'ouvrage de *Leyden*, *Thomsen* cite longuement *Ch. Bell* et se réfère à la description par cet auteur, une quarantaine d'années plus tôt, d'un syndrome neurologique où il croit reconnaître, manifestement à tort, l'affection dont lui-même et plusieurs membres de sa famille sont frappés. *Thomsen* n'analyse que partiellement la myotonie et son étude, riche en fines observations, ne donne cependant pas une description systématique de la maladie. Il doute d'ailleurs de son interprétation du trouble myotonique et fait suivre «Ataxia muscularis» d'un point d'interrogation. Le titre de son travail établit d'emblée une notion étio-pathogénique sur laquelle il revient à plusieurs reprises: «So erscheint die nosologische Stellung der Affection an der Grenze der Psychosen...» écrit-il, soulignant l'effet déclenchant ou aggravant des émotions sur la myotonie. Il définit le mécanisme responsable comme «eine Mangelhaftigkeit des Willenseinflusses auf die willkürlichen Bewegungsorgane» et maintient ce point de vue dans ses «Nachträgliche Bemerkungen über Myotonia congenita...» en 1892.

Bien que *Leyden* l'ait précédé de deux ans dans sa description princeps, et malgré les insuffisances de son analyse clinique, *Thomsen* ne doit pas seulement sa renommée à l'anecdote et au privilège d'avoir décrit la maladie dont il était lui-même atteint: il isole la myotonie congénitale des autres affections neuro-musculaires et apporte aux neurologistes et aux généticiens de l'avenir le riche matériel d'étude que fournissait sa famille.

*Thomsen* n'est d'ailleurs pas le seul à avoir publié une auto-observation, *Birt* en a publié une autre.

Jusqu'à la fin du XIXe siècle, les observations se multiplient: la situation paradoxale de ces patients à la musculature athlétique mais gênés dans leurs mouvements, souvent inaptes à l'exercice physique, suscite la curiosité du monde médical et la méfiance des médecins militaires qui rapportent quelques-unes des premières observations. Citons sans être complet les cas étudiés en Allemagne par *Peters* (1879), *Strümpell* (1881), *Westphal* (1883), *Schönfeld* (1883), *Fischer* (1886) et l'importante monographie d'*Erb* (1886). La contribution des neurologistes français n'est pas moins importante: la première observation est celle publiée en 1883 par *G. Ballet* et

*P. Marie*, «Spasmes musculaires au début des mouvements volontaires». Elle est suivie de plusieurs thèses, celle de *Déléage* (1890), inspirée par *Raymond*, celles de *Nikonoff* et de *Kornhold* (1897), du travail anatomique de *Dejerine* et *Sottas* (1895), de la publication de *Noguès* et *Sirol* (1899). A la fin du siècle, on compte plus de 120 observations publiées *(Nikonoff)* où le diagnostic de maladie de Thomsen avait été posé.

Parmi tant d'observations, très tôt apparaissent des formes qualifiées d'atypiques; en 1886 déjà, *Erb* juge nécessaire de distinguer 3 groupes. Une grande partie de ces cas, en particulier ceux où la myotonie est associée à des amyotrophies et à d'autres dystrophies, pourront être rangés dans le cadre d'une nouvelle entité nosologique, la *Dystrophie myotonique* (*Steinert; Batten* et *Gibb*, 1909). Parmi les formes cliniques atypiques de la maladie de Thomsen, il convient de mentionner la très exceptionnelle «*Paramyotonia congenita*» décrite par *Eulenburg* en 1886.

Avec les premiers cas de myotonie acquise (Myotonia acquisita) rapportés par *Talma* en 1892, la voie est ouverte à la notion de «syndrome myotonique». En 1934, *Krabbe* se livre à l'étude critique d'un certain nombre d'observations et propose une théorie pathogénique ingénieuse. Dans le cadre du syndrome myotonique et de la myotonie acquise, se rangent les observations de syndromes myo-endocriniens, en particulier myo-hypothyroïdiens dont les observations se sont multipliées depuis celle de *Garcin* et coll. (1935) et dont la signification physiopathologique est encore mal éclaircie.

La magistrale description anatomo-clinique d'*Erb* en 1886, son étude de l'électrodiagnostic dans la maladie de Thomsen n'allaient subir que de discrètes retouches. Signalons cependant les analyses séméiologiques de *Jaquet* (1903), de *Brissaud* et *Bauer* (1909), tandis que dans le domaine de l'électrodiagnostic la connaissance de la maladie de Thomsen s'enrichit du mémoire de *Huet* (1892), de la mise au point de *Babonneix* (1914). Dès 1911, les travaux de *Bourguignon* ouvrent, parmi les premiers, la voie aux recherches pathogéniques.

Sans préjuger de la situation nosologique des deux affections, il est difficile d'isoler totalement l'étude de la maladie de Thomsen de celle de la maladie de Steinert: moins rare que la myotonie congénitale, la dystrophie myotonique, enrichie d'autres dystrophies, ouvre un champ d'étude très vaste aux chercheurs spécialisés et nous ne connaissons pas d'ouvrages importants ces 25 dernières années, exception faite de celui de *Siirala* (1949), qui traite exclusivement de la maladie de Thomsen. A l'époque où *Mollaret* groupe les hérédo-dégénérations spino-cérébelleuses, *Rouquès* (1931), dans une même démarche de synthèse, tente d'intégrer les maladies de Thomsen et de Steinert dans un cadre nosologique unique. Trouvant ses arguments dans la clinique et dans les travaux de *Bourguignon*, il situe la

maladie de Steinert entre la myotonie congénitale et les dystrophies musculaires progressives. *Boeters* (1935) avec un vaste matériel génétique, puis *Maas* et *Paterson* affirment même l'identité des maladies de Thomsen et de Steinert, point de vue que ces deux auteurs ont encore soutenu récemment. L'opinion de *Rouquès*, plus nuancée, qui prévaut généralement en France, n'emporte pas, de loin, l'adhésion de tous les auteurs: citons en particulier *Thomasen* (1948), *Adams*, *Denny-Brown* et *Pearson* (1953), *Franceschetti*, *Klein* et *Walthard* (dès 1947) qui soutiennent la dualité de ces deux maladies.

La myotonie, symptôme essentiel de la maladie de Thomsen, a suscité de nombreuses recherches neuro-physiologiques: rappelons, parmi les plus importants, les travaux de *Bremer* (dès 1929), *Buchthal* et *Clemmesen* (dès 1939), *Denny-Brown* (1949, 1953), *Lefebvre* et coll. (1947). Enfin, dans le domaine des recherches pharmacologiques et bio-chimiques, l'effet thérapeutique de la quinine dans la myotonie a été découvert en 1936 par *Wolf*.

En Suisse, où les travaux sur la maladie de Steinert sont nombreux (*Vogt*, 1918; *Katzenstein*, 1938; *Girardet* et *Ott*, 1948; *M. Jéquier*, 1950; *M. Jéquier* et *S. Cruchaud*, 1951; *Forster* et *Barth*, 1954), les études consacrées à la maladie de Thomsen sont beaucoup plus rares. On ne peut retenir l'observation de *Jaquet*, de Bâle, parue en 1903, puisqu'il s'agissait en fait d'un cas de dystrophie myotonique; le premier travail est la dissertation inaugurale de *von Erlach* (cité par *Klein*) en 1918, et encore la souche était-elle originaire d'Alsace. En 1947, *Franceschetti*, *Klein* et *Walthard* publient l'étude de trois familles atteintes de maladie de Thomsen; ce travail apporte non seulement le résultat de recherches généalogiques précises, mais aussi des vues sémiologiques originales aboutissant à la définition de deux types cliniques de myotonie. *Tobler*, puis *Klingler* et *Brückner* publient de nouvelles observations en 1954. En 1958, Klein rassemble dans un important ouvrage toutes les observations de familles suisses atteintes de dystrophie myotonique et de myotonie congénitale: ce très riche matériel génétique et clinique, portant sur l'observation de 10 familles (18 cas) de Thomsen, enrichit singulièrement la connaissance de la myotonie congénitale.

## II. Etude d'une souche valaisanne

**Cas 1:** Pr. Robert, né en 1940, VII/7 de l'arbre généalogique, a consulté en 1957 le Dr *Ph. Zorn* (Sierre) qui l'a envoyé au Dr *Th. Ott*.

*Antécédents personnels:* Après un accouchement sans incidents, le patient s'est développé normalement et a fait ses premiers pas vers l'âge d'un an.

Les premiers troubles myotoniques, apparus au début de la scolarité, se manifestent d'abord aux membres inférieurs: difficulté de plus en plus marquée à courir, à monter un escalier, à se lever de la position assise. Les troubles s'étendent progressivement aux membres supérieurs et à certains muscles de la face; le syndrome myotonique est à peu près généralisé lorsque le patient atteint l'adolescence. L'évolution

demeure presque stationnaire dès l'âge de 16 ou 17 ans, avec quelques variations; ainsi, entre 18 et 19 ans, il y aurait eu une certaine aggravation, partiellement régressive, qui a motivé la consultation d'un médecin.

C'est la «mise en train» du premier mouvement qui est particulièrement laborieuse, la motilité devenant plus aisée ensuite par la répétition du geste. Les mouvements fins, nécessitant peu de vigueur, comme l'écriture, s'effectuent normalement. Les mouvements complexes, du fait de la mise en jeu de plusieurs groupes musculaires, et réclamant de la force, comme par exemple de sortir d'une auto, révèlent une quasi impotence et ne sont exécutés qu'en plusieurs minutes. Il n'y a pas de troubles subjectifs de la déglutition, de l'élocution ou de la respiration. Le patient reconnaît une certaine influence aggravante du froid. Les plaintes actuelles ne portent que sur la motilité volontaire. Relevons cependant l'existence d'une énurésie nocturne dès l'enfance qui apparaît encore actuellement par intermittences.

Dans les antécédents généraux du patient, on note de nombreux épisodes infectieux dans l'enfance: «furoncles» de la région latéro-cervicale, mastoïdite entre 5 et 7 ans suivie d'un évidement pétro-mastoïdien droit. Une affection pulmonaire sur laquelle nous n'avons pas de précisions et de «l'asthme» nécessitent vers l'âge de 10 ans un séjour prolongé dans un préventorium.

En 1955, le patient, alors âgé de 15 ans, présente une unique perte de connaissance d'une durée de plusieurs heures, sans morsure de la langue ni incontinence sphinctérienne. L'absence de témoins n'a pas permis d'établir s'il y avait eu des convulsions.

Le patient a été placé à plusieurs reprises hors du milieu familial durant son enfance et son adolescence. Il a effectué sa scolarité normalement. Actuellement, après divers échecs, son activité est restreinte, limitée à l'exploitation d'un petit domaine agricole et au transport de matériaux divers avec un tracteur; il parvient de la sorte à assurer son indépendance économique. Malgré la myotonie et son aggravation par le froid, le patient parvient à faire du ski.

*Observation clinique* (février 1959): Jeune homme de 19 ans, d'aspect sain. Taille 168 cm; poids 66 kg. Légère macroskélie (envergure des bras: 174,5 cm). A l'examen général, pas de signes de dystrophies (les lobules des oreilles sont soudés). La chevelure est abondante, la barbe naissante, la pilosité axillaire et pubienne est moyennement fournie, cette dernière à disposition féminine. Importants signes de dystonie neuro-circulatoire (acrocyanose, moiteur et abaissement de la température aux extrémités, dermographisme rouge persistant, arythmie respiratoire).

Bouche: quelques caries dentaires. Langue et palais sans particularités. Pas d'adénopathies et pas de goitre. La palpation abdominale est normale. Organes génitaux sans particularités. Auscultation pulmonaire et cardiaque physiologique. Pouls: 76 par minute. Tension artérielle 118/48 (couché); 125/60 (station debout). Electrocardiogramme: tracé normal où l'on relève l'arythmie respiratoire et une vagotonie dont témoignent les ondes T élevées et asymétriques dans les dérivations précordiales. Radioscopie thoracique: configuration cardiaque normale. A droite, séquelle pleurale et densification du hile qui contient une calcification. Motilité diaphragmatique, compte tenu de la synéchie costodiaphragmatique droite, normale, même lors des mouvements respiratoires forcés et accélérés.

Examen ORL: sinusite maxillaire probablement bilatérale; otite moyenne droite chronique. Motilité des cordes vocales normale.

Examen ophtalmologique (Clinique ophtalmologique universitaire de Lausanne, Professeur *B. Streiff*): convergence 13 cm à droite, 14 cm à gauche. Acuité visuelle OD: V = 1,5, accepte S + 0,5. Bi = 1,00 à 30 cm. OG: V = 1,5, accepte S + 0,5. Bi = 1,00 à 30 cm. A l'examen biomicroscopique: des deux côtés, cornée, chambre antérieure et iris sans particularités. Cristallin: rares opacités punctiformes dans les deux corticales. A droite, une vacuole sous-capsulaire antérieure. Fond d'œil physiologique des deux côtés. Tension oculaire 12 mm. Hg des deux côtés. Champ visuel physiologique des deux côtés.

*Examen neurologique:* L'hypertrophie musculaire est considérable et prédomine aux membres inférieurs, en particulier aux quadriceps et aux fessiers, à un moindre degré aux mollets. Elle est également évidente à l'abdomen (grands droits), à la ceinture scapulaire, à moindre degré aux deltoïdes. Pas d'hypertrophie des muscles de la face mais la bouche est légèrement horizontale. Mensurations: mollets 39 cm des deux côtés; cuisses (15 cm au-dessus du bord supérieur de la rotule) droite 52 cm, gauche 53 cm. Circonférence maximum des bras (au repos, le long du corps) droite 29 cm, gauche 28 cm. Circonférence maximum des avant-bras: droite 28 cm, gauche 26,5 cm.

La tonicité, une fois vaincue une légère résistance initiale, apparaît normale et symétrique aux quatre membres.

Fig. 1

Motilité: la force musculaire, examinée segment par segment, ne révèle pas de déficit. Les valeurs dynamométriques sont les suivantes: droite 40, 60, 65 kg, gauche 60, 30, 45 kg. La myotonie se manifeste déjà lors du premier mouvement mais s'atténue un peu après quelques répétitions. La motilité ne devient cependant jamais aisée. A la main, après un effort de préhension vigoureux, les doigts ne s'étendent que lentement et l'extension ne devient complète qu'après 15 à 20 secondes. Notons que le premier mouvement de flexion est déjà partiellement ralenti. Lors de l'effort d'extension, la main se place en flexion et en légère abduction et supination; ce sont l'annulaire et le pouce qui parviennent les derniers à l'extension. Les mouvements qui nécessitent pourtant peu de vigueur, comme le boutonnage d'un vêtement, s'effectuent de façon laborieuse. Accroupi à même le sol, le patient ne parvient que difficilement à la station debout: il tourne sur lui-même tout en s'aidant des coudes et des mains. Au visage, où nous avons signalé la bouche légèrement horizontale, la mimique est un peu ralentie et pauvre. Il n'y a pas de myotonie des orbiculaires des paupières et les yeux fermés fortement s'ouvrent aussitôt. Myotonie évidente des muscles de la mâchoire qui, serrée fortement, ne peut s'ouvrir que lentement. Pas d'atteinte de la musculature oculo-motrice mais discrète asynergie oculo-palpébrale (signe de Graefe).

Dans la marche, grande lenteur de la «mise en train», puis le rythme devient un peu plus rapide. La marche n'est cependant jamais aisée et paraît «filmée au ralenti». En ce qui concerne l'amélioration du mouvement par la répétition, elle est certaine à tous les segments mais reste relative.

La coordination est bonne, les mouvements alternés s'effectuent avec une certaine lenteur mais sans maladresse. Les réflexes ostéo-tendineux sont tous symétriques, d'intensité moyenne. Réflexes cutanés-plantaires en flexion. Dans la recherche des réflexes cutanés-abdominaux, la myotonie se manifeste nettement, la décontraction des muscles et le retour vers la ligne médiane ne s'effectue qu'en 4 à 5 secondes. Réflexes crémastériens normaux. Les sensibilités superficielle et profonde sont intactes.

Fig. 2

La réaction myotonique mécanique est à peu près généralisée, très nette au niveau des muscles deltoïdes, des pectoraux, de l'éminence thénar et de la langue. La dépression myotonique met 4 à 8 secondes pour s'effacer. A l'examen électrique (faradique et galvanique), on provoque aussi une réaction myotonique extrêmement nette, la contraction musculaire ainsi provoquée ne s'efface qu'en l'espace de 3 à 4 secondes. La stimulation du nerf facial déclenche un hémispasme qui, même après interruption du courant, persiste pendant 3 à 4 secondes en s'atténuant progressivement.

Relevons qu'en dehors des manifestations myotoniques, tous les autres éléments de l'examen neurologique sont négatifs.

Au point de vue psychologique, ce jeune homme nous a paru timide et peu expansif, impression qu'accusent évidemment le manque d'expressivité du visage et le ralentissement moteur général. Il s'agit d'un sujet assez peu différencié et d'intelligence moyenne, résigné et relativement adapté actuellement à sa maladie.

*Electromyographie* (Dr *M. Tchicaloff*, Laboratoire EMG de l'Institut de physiatrie de l'Université de Genève): enregistrement simultané au moyen de trois aiguilles concentriques de Bronk, piquées tout d'abord dans la portion médiane du deltoïde droit, puis dans le court abducteur du pouce. On entend très nettement l'activité

d'insertion de courte durée qui se produit sous la forme classique du bruit d'avion en piqué. A l'enregistrement, on voit parmi les potentiels d'action musculaire d'aspect physiologique, des potentiels beaucoup plus brefs, fibrillaires. A l'occasion de la chiquenaude, ou d'un mouvement de l'aiguille, une série de potentiels très rapides de l'ordre de 30 à 35 cycles/seconde se produit au moment du mouvement. *En conclusion*, les salves myotoniques enregistrées chez ce malade confirment la sensibilité de la fibre musculaire à tout élément irritatif, phénomène pathognomonique.

*Electroencéphalographie* (8 mars 1957): tracé caractérisé par une activité fondamentale de haut voltage, d'amplitude irrégulière mais stable de 9 c/s, de distribution et de comportement physiologiques, associée à une activité rapide bêta bien visible surtout lors de l'ouverture des yeux, se propageant assez loin en arrière. De plus, pré-

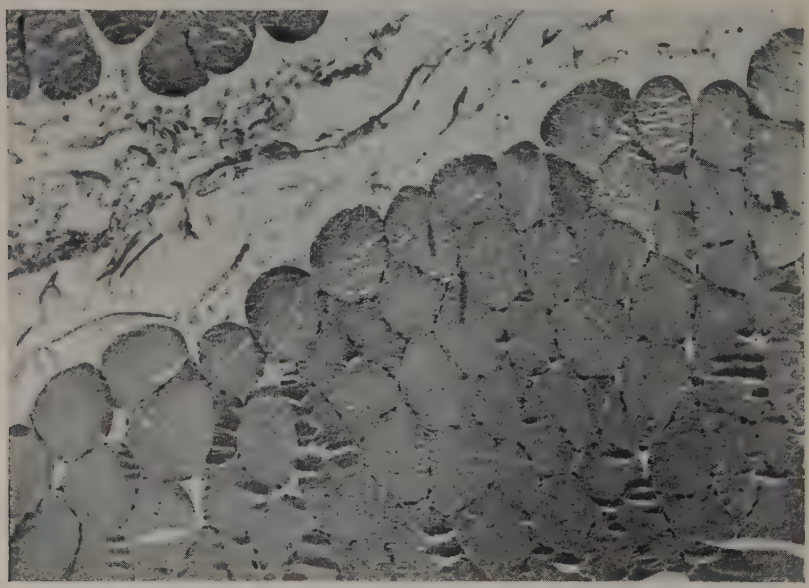

Fig. 3

sence de quelques éléments thêta de 4 à 5 c/s, de bas voltage, dans les régions temporales qui apparaissent parfois d'une manière bilatérale, symétrique et synchrone. L'hyperpnée ne modifie que modérément le tracé en augmentant un peu le nombre des éléments lents. La stimulation lumineuse intermittente ne modifie pas le tracé. En conclusion: tracé se situant encore dans les limites normales pour un jeune homme de 17 ans, pas d'activité épileptogène évidente.

*La radiographie du crâne* (profil) ne montre pas d'hyperostose frontale interne ni d'autres anomalies osseuses.

*Examens de laboratoire:* Urines: réaction neutre, densité 1023, pas de sucre ni d'albumine, urobilinogène légèrement augmenté. Sédiment sans particularités. Créatine 0, créatinine 208 mg%. Wassermann et Nelson négatifs. Formule sanguine: hémoglobine 90%, globules rouges 4 400 000, index 1,02. Leucocytes 8500 dont 53% neutrophiles, 4 bâtonnets, 1 éosinophile, 7 monocytes, 34,5 lymphocytes, 0,5 plasmocytes. Légère anisocytose et anisochromasie. Vitesse de sédimentation: première heure 9 mm, deuxième heure 22 mm. Réaction de Takata négative, thymol 6, bilirubine de valeur normale, cholestérolémie 1,87 g/l dont 1,22 g (65%) estérifié. Phos-

phore 4,0 mg/%, calcium 10,6 mg%, potassium 18,5 mg%, phosphatases acides 1,6 U, alcalines 10,0 U. Protéines totales 7,3 g%, albumines 65,5%, alpha 1 globulines 2,3%, alpha 2 globulines 10,0%, bêta globulines 10,0%, gamma globulines 12,2%.

Réaction de Mantoux 1 U positive.

Métabolisme de base —16,5%.

Sexe génétique négatif (1% de noyaux avec masses chromatiniennes périphériques)[1].

*Examen histologique d'un fragment musculaire* (Dr *Th. Rabinowicz*, Institut d'anatomie pathologique de l'Université de Lausanne, Professeur *J. L. Nicod*): Prélèvement d'un fragment du quadriceps droit sans anesthésie locale et fixation selon la méthode indiquée par *Adams*, *Denny-Brown* et *Pearson* (loc. cit. pp. 537–539). A l'examen: fragment de muscle strié de couleur rouge sans lésions macroscopiques ap-

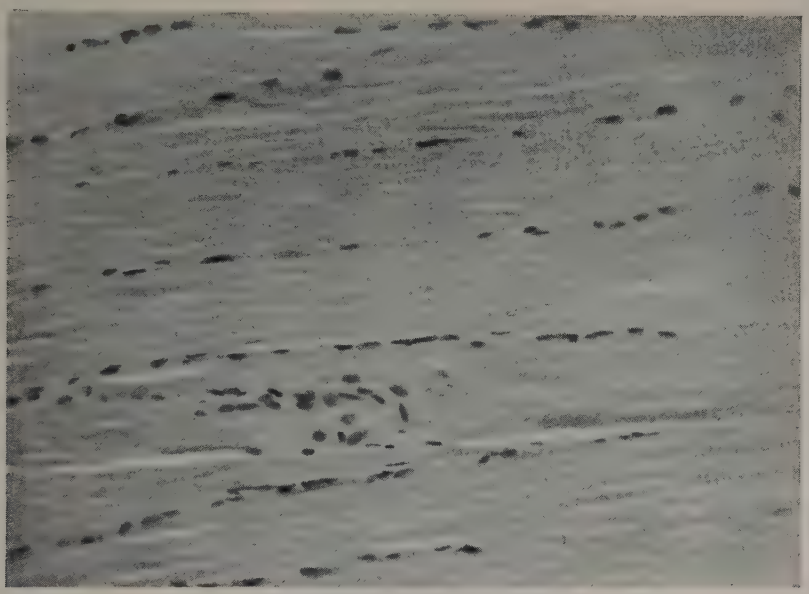

Fig. 4

préciables. Au microscope en section transversale, on trouve des fibres musculaires fortement hypertrophiées, extrêmement serrées, séparées les unes des autres par un très mince filet collagène. Les champs de Cohnheim sont bien visibles. Présence de rares noyaux centraux en chapelets tels qu'ils s'observent dans la maladie de Thomsen. Il n'y a pas de contraction par fixation. *Diagnostic histologique:* fibres musculaires hypertrophiées correspondant aux lésions observées dans la maladie de Thomsen.

*Traitement:* En 1957, le Dr *Ott* avait prescrit de la quinine (sulfate de quinine: 3 fois 0,40 g par jour, en interrompant une semaine par mois) et du calcium. Aux dires du patient, une amélioration nette serait survenue pendant quelques mois, puis l'effet de la médication se serait épuisé au point qu'il y a renoncé. En 1959, nous avons prescrit du Crésoxypropane-diol (spécialisé sous le nom de Décontractyl) à la dose de 0,50 g par jour, traitement qui aurait provoqué une amélioration marquée.

[1] Nous remercions Madame *M. Hofstetter*, docteur ès sciences, priv. doc., d'avoir bien voulu effectuer cet examen. La méthode de détermination du sexe génétique sur frotti buccal était celle, modifiée, de *M. Lupatkin* et *A. Prader* (Schweiz. Mediz. Wochenschrift *33*, 928–930 (1956).

**Cas 2:** Pr. Roland, né en 1945, frère du précédent, VII/9 de l'arbre généalogique.

*Antécédents personnels:* L'enfance de ce garçon a été marquée par l'évolution d'une tuberculose et un long séjour sanatorial[1]: à l'âge de 2 ans, hospitalisation pour une arthrite tibio-tarsienne droite dont l'étiologie tuberculose est démontrée. En outre, présence d'adénopathies cervicales et d'une opacité paratrachéale droite. Durant l'hospitalisation, épisode méningé dont l'étiologie ne peut être précisée et, à quelques reprises, des troubles digestifs sérieux font soupçonner une péritonite. En 1952, après un traitement prolongé à la streptomycine, l'affection articulaire était depuis longtemps silencieuse et l'état général du patient s'était remarquablement amélioré, si bien que l'enfant, âgé de 7 ans, a pu quitter le sanatorium.

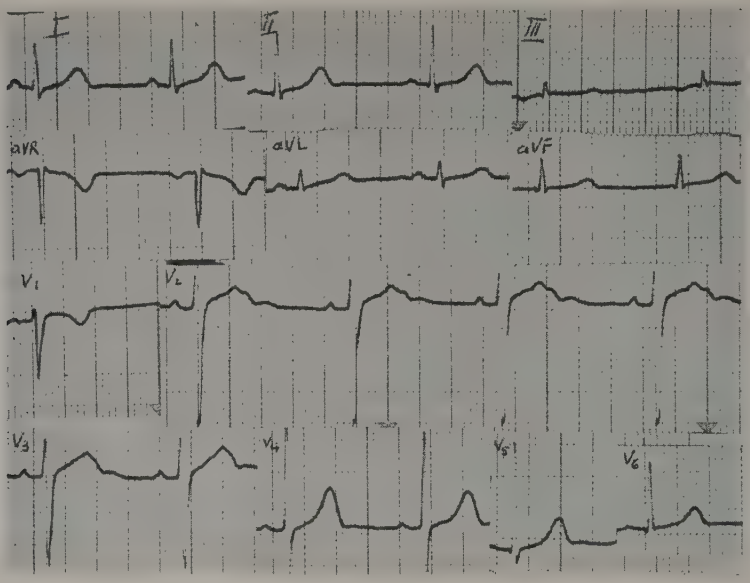


Fig. 5

Pendant la dernière année d'hospitalisation, l'entourage remarque des troubles de la marche auxquels il ne prête guère attention et qui sont attribués à l'alitement prolongé et à l'affection articulaire: ne pouvait pas marcher plus de cent mètres, et avec une grande lenteur, il fallait ensuite le porter. Il n'est pas possible d'obtenir plus de précisions sur la nature de ce trouble. Agé de 7 ans, à son retour du sanatorium, il passe ses journées assis à même le sol, sans initiative motrice. Avec le début de la scolarité qui a été retardée du fait de la tuberculose, les troubles de la motilité se précisent: doit être aidé pour monter les premières marches d'un escalier. Jusqu'à l'âge de 8 ou 9 ans, ne manifeste qu'une certaine lenteur pour la «mise en train», de la difficulté à monter un escalier ou à passer de la station assise à la station debout. Avec les années, la gêne motrice s'est étendue aux membres supérieurs mais avec une intensité bien moindre qu'aux membres inférieurs. C'est sur ce dernier point que portent

[1] Nous remercions le Dr *H. de Courten* de Montana d'avoir bien voulu nous laisser consulter sa feuille d'observation.

essentiellement les plaintes du jeune garçon; en ce qui concerne les mouvements de ses mains, elles ne sont pas spontanées. La répétition des mouvements n'améliore que peu, dit-il, ses troubles. Le froid n'aurait pas d'action aggravante nette.

Mentionnons que le patient est énurétique, il paraît très bien adapté à ses troubles myotoniques, partage les jeux de ses camarades et fait de la luge en hiver. Elevé dès sa sortie du sanatorium par une tante (VI/4 de l'arbre généalogique), il va terminer prochainement sa scolarité et se révèle intellectuellement doué.

*Observation clinique* (février 1959): Garçon de 14 ans, paraissant être en bon état général mais présentant un net retard statural (taille 141,5 cm, poids 37 kg). Accentuation de la lordose lombaire. Cicatrice de fistule dans la région anté-malléolaire

Fig. 6

externe droite, fonction articulaire conservée avec légère limitation de l'extension du pied. Chevelure abondante. Pas de pilosité axillaire ou pubienne, aucun signe de puberté. Dermographisme rouge persistant d'intensité moyenne.

Langue et palais sans particularités. Denture en bon état. Quelques petites adénopathies sous-angulo-maxillaires des deux côtés. Pas de goitre. L'abdomen est un peu volumineux, mais la palpation ne révèle rien de particulier. Les testicules sont dans les bourses. L'auscultation cardiaque et pulmonaire est physiologique. Pouls 68 par minute. Tension artérielle: 105/80. Electrocardiogramme: fréquence 62 par minute; rythme sinusal avec légère arythmie respiratoire. P.Q.: 0,14 sec., QRS: 0,06 sec., QT: 0,36, P: 0,08. Segment intermédiaire légèrement surélevé en V2 et V3, axe électrique: environ +50°. Zone de transition en V3 V4, déflexion intrinsèque: 0,02 en V6. Il s'agit d'un tracé normal, mais la forme un peu inhabituelle de l'onde T en V2 avec 2 petites encoches, sans qu'on puisse lui accorder la moindre signification pathologique, nous a cependant paru mériter d'être retenue. Radioscopie thoracique: la confi-

guration du cœur est normale. La coupole diaphragmatique est un peu moins arrondie et moins mobile à gauche qu'à droite. Accentuation de la trame sus-hilaire droite. Motilité diaphragmatique normale, même lors de la respiration forcée et accélérée.

Examen ORL: obstruction tubaire bilatérale et amygdalite chronique avec rétention caséeuse. Cordes vocales bien mobiles.

Examen ophtalmologique (Clinique ophtalmologique universitaire de Lausanne, Professeur *B. Streiff*): légère exophorie de près (4 dioptries). Motilité normale. Convergence: 12 cm des deux côtés. Accommodation: 9 cm à droite et 8 cm à gauche. Réactions pupillaires normales. Acuité visuelle (des deux côtés): V = 1,5, accepte S + 0,5. Bi = 1,25 à 30 cm. Examen biomicroscopique: cornée, chambre antérieure sans particularités. Cristallin: opacités punctiformes dans les deux corticales. Fond d'œil physiologique des deux côtés. Tension oculaire 9,5 mm Hg. Champ visuel physiologique des deux côtés.

Fig. 7

*Examen neurologique:* La trophicité musculaire est à peu près normale, discrètement exagérée dans les régions fessières et aux membres inférieurs. Il ne s'agit pas à proprement parler d'une hypertrophie. Aux membres supérieurs et à la ceinture scapulaire, la musculature est relativement peu étoffée. Mensurations: cuisses (15 cm au-dessus du bord supérieur de la rotule): 40 cm des deux côtés; maximum des mollets 30 cm des deux côtés; maximum des bras (au repos le long du corps): droite 23 cm, gauche 22 cm. Maximum des avant-bras: droite 22,5 cm, gauche 22 cm.

La tonicité est normale, symétrique aux quatre membres.

Motilité: la force musculaire examinée segment par segment est normale. Valeurs dynamométriques, droite 55, 40, 50 kg, gauche 45, 40, 55 kg. Une myotonie très nette se manifeste lors des mouvements volontaires et prédomine aux membres inférieurs. Aux membres supérieurs, les mouvements de la racine s'effectuent assez aisément et rapidement. A la main, après un effort de préhension, l'extension des doigts est cependant ralentie de façon nette. La mimique spontanée est vive et l'on n'y trouve aucune trace de myotonie; en revanche, lors des mouvements forcés (occlusion des

paupières, fermeture énergique de la mâchoire), celle-ci apparaît nettement. La marche est fortement gênée par la myotonie, dès le premier mouvement. Elle est pesante comme si les pieds n'arrivaient pas à se détacher du sol, après deux ou trois pas, elle s'accélère un peu puis, après une dizaine de nouveaux pas, elle se ralentit à nouveau. Les mêmes phases d'accélération puis de ralentissement se trouvent encore plus accusées lors de la montée d'un escalier. Pour la descente, le patient se sert à peine de ses jambes, prenant appui avec le bras sur la main-courante et se laissant glisser. Le passage de la position assise à même le sol à la station debout est très laborieux et se fait avec l'aide des coudes et des mains.

En dehors de la discrète atteinte des peauciers de la face, nous n'avons pas trouvé d'autres signes de myotonie au niveau des muscles innervés par les nerfs crâniens, en particulier de la musculature oculaire. Pas de signe de Graefe.

La réaction myotonique mécanique est nette aux membres inférieurs, au niveau des muscles de la ceinture scapulaire ainsi qu'aux muscles du thorax. Aux membres supérieurs, elle est moins évidente, excepté à l'éminence thénar. A la langue, la réaction myotonique ne peut être obtenue que de manière très inconstante.

Mis à part les troubles de la motilité dus à la myotonie, l'examen neurologique ne montre rien de particulier: la coordination est bonne, les mouvements alternés des mains s'effectuent avec aisance et rapidement. Les réflexes ostéo-tendineux sont d'intensité moyenne, symétriques, excepté l'achilléen droit plus faible que le gauche. Les réflexes cutanés-plantaires se font en flexion. Les réflexes cutanés-abdominaux sont normaux. Dans aucun de ces réflexes nous n'avons constaté de manifestations myotoniques. Les sensibilités superficielle et profonde sont intactes.

Au point de vue *psychologique*, le patient apparaît intellectuellement doué, de caractère gai, bien adapté à sa maladie. L'oncle et la tante auxquels il a été confié lui assurent des conditions de vie matérielle et affective favorables.

*Electromyographie* (Dr *M. Tchicaloff*): le muscle deltoïde droit et le court abducteur du pouce droit ont été examinés au moyen de trois aiguilles concentriques de Bronk, piquées simultanément dans le muscle. Alors que les potentiels d'action musculaire isolés présentent des caractéristiques physiologiques, on met en évidence une augmentation appréciable de l'activité d'insertion qui montre des variations de fréquence classiques de la myotonie.

*La radiographie du crâne* (profil) ne montre rien de particulier.

*Examens de laboratoire:* Urines: réaction neutre, densité 1024, pas de sucre ni d'albumine, urobilinogène très légèrement augmenté, sédiment sans particularités, créatine 0. Sang: Wassermann et Nelson négatifs. Formule sanguine: hémoglobine 90%, globules rouges 4 620 000, index 0,98. Globules blancs 5900 avec une répartition normale. Vitesse de sédimentation: première heure 4 mm, deuxième heure 9 mm. Urée 0,32 g/l. Cholestérolémie: 2,17 g/l dont 1,27 (59%) estérifié. Phosphore 4,5 mg%, calcium 11,4 mg%, potassium 18,3 mg%. Protéines totales 6,3 g%, albumines 61,0%, globulines alpha 1 3,3%, alpha 2 11,8%, beta 12,9%, gamma 11,0%.

Réaction de Mantoux 1 U positive.

Métabolisme de base: —18%.

Sexe génétique négatif (2% de noyaux avec masses chromatiniennes périphériques).

*Antécédents familiaux* (tableau I): La famille Pr. est originaire du Tyrol d'où Pr. Franz (I/1) venait. Au début du XIXe siècle, lui fut attribuée la bourgeoisie de *Nax*, petit village situé à l'écart des voies de communication sur un plateau élevé à l'entrée du val d'Hérens. Il n'y a pas à notre connaissance de maladies héréditaires et familiales particulières dans la population de ce village. Quant à la famille Pa., elle est originaire de *Dorénaz*, village du Bas-Valais, sur la rive droite du Rhône.

Arbre généalogique de la famille Pr.-Pa.
I
II
III
IV
V
VI
VII
VII
Pr. Franz
Zu. Barbara
Pr. François, né en 1797
Br. Madeleine
Pr. Maurice, né en 1818
Pr. Marie-Catherine
?
Mé. Pancrace-Jean
Mé. Marie-Catherine née en 1869
Pr. Joseph 1674–1940
Lucien
Charlot
Elise 1906
Maion 1907
Angèle 1909
Jules-Louis 1910
Co. Etienne Benjamin 1803
Ve. Marie-Geneviève
R. Marie-Eugénie
S. Marie
Alphonse 1853–1929
C. Marie-Delphine †1895
Pa. Bernard
H. Marie-Virginie
Marie-Emma 1878
Pa. Alfred-Gédéon 1871–1930
Marie-Aimée 1898
Gédéon-Alfred 1901
Elisa 1903
Eliial 1905
Edilberthe 1906
Joseph 1908
Odette 1932
Remy 1933
Roger 1934
Rose 1938
Robert 1940
Rolande 1943
Roland 1945
Claudine 1947
naissance illégitime
myotonie
psychopathie
psychopathie et alcoolisme
débilité mentale
décédé en bas âge
nombre d'enfants

Tableau I

*Génération VII*

VII/1, Pr. Odette, 1932, mariée Vi., 3 enfants en bonne santé. Lors d'un examen clinique rapide, ne présentait aucun signe de myotonie.

VII/2, Pr. Rémy, 1933, aurait été opéré pour un strabisme dans l'enfance. Psychopathe irritable, hospitalisé à la Clinique psychiatrique universitaire de Bel-Air (Genève) en 1959 pour ivresse pathologique et tentative de suicide probable. A l'examen clinique, aucun signe de myotonie.

VII/5, Pr. Robert, 1940, maladie de Thomsen (cas 1).

VII/6, Pr. Rolande, 1943, psychopathe instable. Pas de signes cliniques de myotonie.

VII/7, Pr. Roland, 1945, maladie de Thomsen (cas 2).

VII/8, Pr. Claudine, 1947, pas de signes cliniques de myotonie.

*Génération VI:*

*Fratrie du père:* VI/3, Pr. Elise (1906), infirmière, en bonne santé. Pas de signes cliniques de myotonie.

VI/4, Pr. Maion (1907), mariée Za., en bonne santé. 4 filles qui seraient en bonne santé. C'est à elle qu'à été confié Pr. Roland, VII/7 (cas 2).

VI/5, Pr. Angèle (1909), célibataire, troubles de la prononciation, peut-être débilité mentale. N'a pu être examinée.

VI/6, Pr. Jules-Louis (1910). Père des cas 1 et 2. Psychopathe alcoolique. A une occasion, il y a plusieurs années, une perte de connaissance dans des circonstances non précisées. A consulté le Dr *Th. Ott* en 1959 pour asthénie: aucun signe de myotonie, mais dystonie neuro-végétative et signes très discrets de polynévrite.

*Fratrie de la mère* (née Pa.): VI/8, Pa. Gédéon-Alfred, 1901, célibataire, manœuvre, légers troubles de la prononciation et débilité mentale possible. N'a pu être examiné.

VI/9, Pa. Elisa, 1903, mariée Pr., la mère des cas 1 et 2. Jusqu'à l'âge de 12 ans, crises convulsives fréquentes sans morsure de la langue ni incontinence (?). Présente des taies cornéennes bilatérales. Dysarthrie, débilité mentale. Décrite par l'entourage comme colérique et méchante. Un examen plus approfondi n'a pas été possible, mais, cliniquement, il n'y aurait pas de symptômes myotoniques.

VI/10, Pa. Ellial, 1905, décédé à quelques jours.

VI/11, Pa. Edilberthe, 1906, serait en bonne santé.

*Génération V:*

V/1, Mé. Marie-Catherine, 1869, mariée Pr., serait en bonne santé.

V/2, Pr. Joseph, 1874–1940 (décédé aux USA). Illégitime. Aurait été longtemps en traitement pour une affection pulmonaire.

V/3, Pa. Alfred-Gédéon, 1871–1930. Aurait joui toute sa vie d'une bonne santé.

V/4, Co. Marie-Emma, 1878, serait actuellement encore en bonne santé.

Au point de vue pathologique, le résultat de nos recherches est mince: l'interrogatoire de quelques membres de la génération VI n'a pu mettre en évidence l'existence de cas de myotonie dans l'ascendance. Mais on ne peut bien entendu éliminer cette éventualité du fait de ces affirmations, étant donné qu'une myotonie légère est compatible avec une existence normale et peut échapper à l'entourage. De plus il aurait été évidemment utile de pouvoir approfondir les examens des sujets encore en vie, dans la fratrie des patients et dans celles de la mère et du père et d'effectuer en particulier des examens électriques, un examen à la lampe à fente chez la mère. L'absence

de ces données objectives limite nos conclusions, mais les difficultés pratiques (éloignement, méfiance de certains sujets) ne nous ont pas permis pour l'instant de pousser plus loin nos investigations.

*Recherches généalogiques concernant deux autres familles valaisannes atteintes de maladie de Thomsen*

Sur le conseil du Professeur *D. Klein*, nous avons tenté d'établir dans le cadre de nos recherches généalogiques sur la famille Pr. une éventuelle parenté avec deux autres souches valaisannes de maladie de Thomsen. Il s'agit d'une part de la *famille Mei*, originaire de Vollèges, étudiée par le Professeur *D. Klein* (cas nos 16, 17 et 18) et de la *famille Im.* dont un membre, *Im. Leo*, 1927, atteint de myotonie congénitale, a été examiné à la Clinique neurologique universitaire de Zurich (Professeur *F. Lüthy*[1]).

**Arbre généalogique de la famille Im.** (de St-Nicolas)

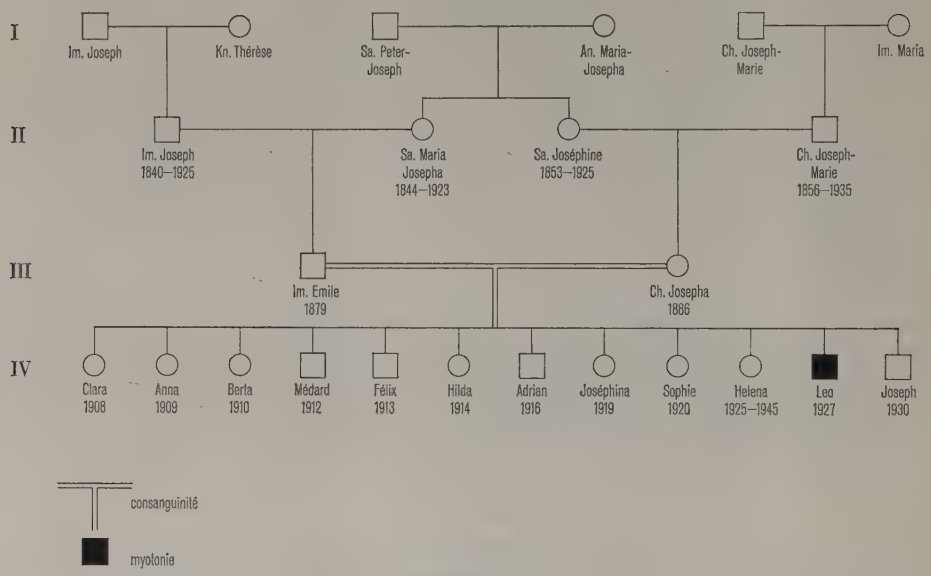


Tableau II

L'étude généalogique de ces deux familles et de la famille Pr. ne nous a pas permis d'établir de relation de parenté entre elles. A titre d'indication, nous reproduisons l'arbre généalogique que nous avons constitué de la *famille Im.*, originaire de St-Nicolas (tableau II). Signalons que *Im. Leo* présente une myotonie relativement modérée et que, marié et père de deux enfants, il exerce maintenant sans difficultés le métier de sellier.

[1] Nous remercions vivement le Professeur *F. Lüthy* de nous avoir autorisé à consulter son observation.

## III. Etude clinique de la maladie de Thomsen

### *A. L'hypertrophie musculaire*

L'hypertrophie musculaire est habituelle dans le tableau clinique de la maladie de Thomsen mais elle n'est ni constante ni pathognomonique. D'intensité variable, elle donne parfois au malade l'aspect caractéristique d'un «Hercule de foire» (un patient de *Déléage* exerçait ce métier); dans d'autres cas, il ne s'agit pas d'une hypertrophie segmentaire aussi marquée et, comme chez la plupart des membres de la famille Thomsen, la musculature est seulement bien étoffée et l'habitus athlétique. Elle prédomine en général aux membres inférieurs, aux mollets et aux cuisses, réalisant lorsqu'elle y est très marquée l'aspect décrit par *Pitres* et *Dallidet:* «Le triceps fémoral est surtout développé; ses trois chefs se dessinent avec netteté sous la peau: ils se terminent brusquement sur le tendon rotulien et forment de chaque côté du genou de gros bourrelets musculaires qui rappellent un peu l'aspect des culottes bouffantes du règne de Henri II.» Souvent l'hypertrophie apparaît nettement dans la région fessière et même sacro-lombaire où les masses musculaires peuvent laisser entre elles une profonde gouttière *(Pitres* et *Dallidet)*. A la face, elle est rarement manifeste *(Siirala, Thomasen)*, tandis qu'elle est exceptionnelle à la langue *(Friis)*. Habituellement, l'hypertrophie est moins marquée aux membres supérieurs dont les muscles peuvent même être totalement épargnés et contrastent avec l'aspect hyperplasique des masses musculaires aux membres inférieurs: comme le faisait remarquer *Charcot*, on peut de la sorte suspecter, à tort, une atrophie. L'hypertrophie peut être nette (notre cas 1 par exemple) pour certains muscles de la ceinture scapulaire et de l'abdomen. Notons d'emblée que l'intensité du trouble myotonique n'est pas proportionnelle au degré d'hypertrophie.

Comme nous le verrons en étudiant l'histologie du muscle myotonique, il s'agit d'une hypertrophie authentique, «wahre Hypertrophie», réalisée par l'augmentation «volumétrique» des fibres, et non pas, selon la distinction que faisait déjà *Erb*, d'une «pseudo-hypertrophie» provoquée par exemple par une infiltration graisseuse, par des processus tumoraux ou inflammatoires. Au repos, la consistance des muscles est normale, durant la contraction, elle est augmentée.

Dans la mesure où l'on accepte des critères diagnostiques stricts (et, bien entendu, si l'on n'admet pas l'identité nosologique de la myotonie congénitale et de la dystrophie myotonique), il faut sinon rejeter, du moins considérer avec réserve les cas d'amyotrophie dans la maladie de Thomsen. La plupart de ces observations (*Pelizaeus*, 1898; *Schoenborn*, 1899; *Hoffmann*, 1900; *Jaquet*, 1903) sont antérieures aux travaux qui aboutirent dans

la première décade de ce siècle à la description et à la définition de la dystrophie myotonique. Des catamnèses ont d'ailleurs permis de démontrer dans certains cas qu'il s'agissait de maladies de Steinert incontestables (par exemple les cas de *Déléage*, de *Jaquet)*.

*B. La myotonie lors des mouvements volontaires*

Si la physiologie donne du trouble myotonique une définition unique, et relativement claire, il n'en est pas de même sous l'angle de la clinique où, selon l'intensité et la localisation, selon les conditions dynamiques, le phénomène est polymorphe et peut revêtir des aspects trompeurs. D'emblée, on reconnut à la myotonie un caractère de spasme tonique, de «crampe», mais les phases successives du phénomène se laissaient malaisément décomposer et le mécanisme était faussement ou partiellement analysé. C'est ainsi que Thomsen abusé par le manque apparent de précision du geste, par les détours en quelque sorte du mouvement chez le myotonique, parle d'«Ataxia muscularis» et que *G. Ballet* et *P. Marie* ne reconnaissent qu'un des modes de la myotonie et décrivent des «spasmes musculaires au début des mouvements volontaires».

Dans une de ses formes cliniques, la myotonie apparaît comme un spasme tonique à la phase intiale du mouvement volontaire; c'est la rigidité intentionnelle, «Intentionsrigidität» de *Thomsen*, de *Nissen*. Mais *Erb* avait déjà remarqué que dans certains cas le spasme tonique ne se manifestait pas, ou discrètement, au premier mouvement, mais seulement après celui-ci, c'est-à-dire lors de la décontraction, et ceci d'autant plus que le premier mouvement avait été exécuté avec vigueur. Cette modalité de la myotonie, qualifiée de paradoxale («Myotonia paradoxa»), représente en fait l'élément essentiel du trouble myotonique et apporte aux diverses formes cliniques l'explication la plus claire.

*Brissaud* et *Bauer*, en 1909, analysant les troubles moteurs élémentaires dans la myotonie, soulignent le rôle important que jouent la lenteur de la décontraction musculaire et la contraction synergique des antagonistes (déjà observée par *Jaquet)*. De nombreux exemples illustrent la justesse de leur remarque: un membre étant au repos, le mouvement de flexion s'effectuera aisément et rapidement, mais pour le retour à la position première, l'extension qui nécessite la décontraction des muscles fléchisseurs sera laborieuse et ralentie, et ceci d'autant plus que le mouvement de flexion a été exécuté avec force. La myotonie de l'orbiculaire des paupières se prête à la même analyse. Quant à la myotonie de la phase initiale, celle du mouvement de flexion dans l'exemple choisi, elle s'explique fort bien à la lumière des principes d'analyse de *Brissaud* et *Bauer:* la myotonie des antagonistes a une action empêchante sur le premier mouvement. En effet, la

phase initiale du mouvement actif requiert la fixation de l'articulation par la mise en jeu des antagonistes et des agonistes *(Thomasen)*. On retrouve ainsi, étendue au phénomène myotonique, l'application de la loi de l'harmonie des muscles antagonistes de *Duchenne:* pour être exécutés avec précision, les mouvements volontaires doivent être modérés par les antagonistes. Sur le plan de la clinique, ces deux éléments, lenteur de la décontraction et action synergique des antagonistes, suffisent à expliquer les situations inattendues auxquelles son trouble expose le myotonique. Rappelons à ce sujet les cas où l'arrêt brusque au cours de la marche ou un choc léger trouve en défaut le jeu physiologique des agonistes et des antagonistes, et entraîne la chute du patient, tout d'une pièce, comme une barre rigide.

Habituellement la répétition du mouvement atténue la myotonie et *Thomasen* a même proposé d'y voir la mesure objective de l'intensité de la myotonie et la possibilité d'une appréciation quantitative (nombre de pas, de mouvements de préhension nécessaires pour que la gêne disparaisse). Toutefois, si cette amélioration est souvent réelle, objectivée par l'ergogramme, elle n'atteint que très rarement à la suppression de la myotonie; d'autre part, dans certains cas, elle aggrave, du moins dans les premiers mouvements, le phénomène myotonique. *Siirala* a fondé une hypothèse pathogénique sur cette constatation de l'aggravation dans certains cas, après quelques mouvements. Il aurait observé un tel phénomène dans les cas légers et estime qu'une myotonie fruste peut être révélée par la répétition de quelques mouvements. Remarquons que chez notre second patient, dont la myotonie est relativement peu intense, cette aggravation apparaît après la répétition du mouvement. Relevons que l'amélioration habituelle par la répétition du mouvement aide utilement le thomsénien et qu'ainsi s'explique sa relative adaptation à la myotonie, la «technique» qu'acquièrent certains sujets qui restent presque constamment en mouvement. Alors que, considérée isolément lors de l'examen, la myotonie entraîne une perturbation extrême de la motilité proche de l'impotence, les capacités d'adaptation du thomsénien dans le geste et l'activité qu'il choisit délibérément sont surprenantes, elles lui permettent de pratiquer des sports comme le foot-ball *(Klein; Dereux* et *Baudu)*, la danse ou même le métier de trapéziste dans un cirque, comme ce fut le cas pour deux membres de la famille Thomsen *(Thomasen)*. Le changement de fréquence du mouvement, du rythme de la marche ou de la danse, réalise une nouvelle « mise en train » et la myotonie partiellement dominée s'aggrave alors de nouveau dans certains cas *(Klein)*.

Il n'y a pas dans la maladie de Thomsen de diminution de la force musculaire ainsi que l'ont démontré les mesures dynamométriques systématiques de *Klein. Adams, Denny-Brown* et *Pearson* ont avancé l'hypothèse que le

déficit moteur constaté par certains auteurs n'était dû qu'à la décontraction incomplète des antagonistes. L'amélioration des résultats lors de la répétition des mesures chez un patient de *Klein*, de même que les variations constantes des valeurs dynamométriques dans nos deux observations, paraissent apporter un argument en faveur de cette opinion.

«Jeder Affekt steigert überhaupt die reizbare Disposition» écrivait *Thomsen*, et de nombreux auteurs après lui ont confirmé le rôle aggravant de l'émotion, d'une situation où le patient se sent observé. De tels faits ne doivent pas étonner et, sans en tirer de conclusions étiopathogéniques hâtives, il faut reconnaître qu'ils se retrouvent dans des affections neurologiques dont la nature organique est la plus sûrement démontrée.

L'influence de la température sur la myotonie est incontestable et fut très tôt mentionnée: *Thomsen* attribuait même l'amélioration obtenue par la répétition du mouvement au réchauffement musculaire et corporel qu'elle produit. L'influence du froid est saisissante dans le cas de *Weichmann* (cité par *P. Marie*) où le patient, se laissant entraîner à une baignade dans l'eau froide, devint aussitôt «raide», tomba et disparut sous l'eau. On retrouve cet effet de la température dans les cas où la toilette à l'eau froide fait apparaître la myotonie de l'orbiculaire des paupières. De nombreux auteurs signalent l'aggravation de la myotonie pendant la saison froide. L'influence de la température est particulièrement nette dans une des formes de la myotonie congénitale individualisée par *Eulenburg* en 1886 sous le nom de «Paramyotonie congénitale». Il ne faut cependant pas surestimer l'action de la température: *Nikonoff* estimait que «dans d'autres cas, les douches et la balnéation froide paraissent donner de bons résultats». *Strümpell*, *Erb*, *Thomasen* citent des cas où une forte élévation de la température aggrave la myotonie. De même, *Thomasen* observe une amélioration inattendue après que la main a été placée pendant une dizaine de minutes dans l'eau froide. D'après *Thomasen* on observerait une aggravation pendant la grossesse ainsi que durant la puberté chez la femme. Les maladies infectieuses, la fièvre *(Erb, Thomasen)* auraient également une influence défavorable. Relevons encore que selon *Pierre Marie*, *Fischer*, l'absorption d'alcool, de café ou d'un repas copieux atténuerait la myotonie, mais il est permis de penser qu'il s'agit en réalité d'une action euphorisante, sans effet spécifique.

L'étude des localisations du trouble myotonique conduit à l'anecdote et à faire la relation, comme l'écrivent *G. Ballet* et *P. Marie*, des «plus bizarres situations». Avant de procéder à une brève revue de la question, il vaut la peine de rappeler l'opinion de *Curschmann*, selon laquelle telle ou telle localisation de la myotonie serait propre à certaines souches: la fréquence dans la même famille d'une atteinte myotonique oculaire par exemple *(Sedgwick, Klein)* semble apporter un argument pertinent en faveur de cette hypothèse.

Aux membres inférieurs, la myotonie trouve parfois sa localisation prédominante ou même exclusive, par exemple chez le violoniste virtuose d'*Oppenheim* (cité par *Curschmann*). L'observateur a l'impression qu'il voit marcher le sujet dans l'eau *(Thomasen)*. Cette localisation du trouble myotonique rend laborieux le passage de la position assise à la station debout, la montée d'un escalier que la patiente de *Voisin* tente de rendre plus facile en marchant à quatre pattes. La myotonie des muscles gastro-cnémiens, des muscles du tronc et de la région lombo-sacrée explique les chutes «tout d'une pièce», la perte d'équilibre, les muscles «rigides» ne pouvant compenser par leur jeu normal l'action de l'inertie: «parfois après un heurt, le corps, projeté en avant, est fixé pendant quelques instants dans cette attitude penchée; d'autres fois, ...ils tombent sur le sol d'une seule pièce comme une barre rigide» *(Déléage)*.

Aux membres supérieurs, la myotonie peut revêtir tous les degrés d'intensité et se prête très bien à l'analyse séméiologique. Le malade de *Nikonoff* ne pouvait ferrer le poisson lorsqu'il pêchait et celui de *Déléage* devait, avant de pouvoir prendre un livre sur le rayon d'une bibliothèque, élever son bras à plusieurs reprises. Le mouvement de préhension de la main constitue l'une des épreuves les plus sensibles: la myotonie apparaît avec évidence lorsque la main tente de s'ouvrir et qu'apparaît la lenteur de la décontraction. Parfois la main se fléchit sur l'avant-bras, rapprochant les insertions des fléchisseurs (nos cas 1 et 2). Le pouce, l'annulaire et l'auriculaire sont les derniers à s'étendre, probablement parce que ce sont eux qui ont fourni l'effort le plus grand lors de la préhension *(Cluzet, Froment* et *Mazet)*. Le mouvement inverse, où l'extension précède la flexion, est moins révélateur de la myotonie, vraisemblablement du fait de la prédominance des fléchisseurs *(Brissaud* et *Bauer)*.

La localisation aux muscles abdominaux n'est pas rare, elle se révèle lorsque le patient, en décubitus dorsal, tente de s'asseoir ou lors de la recherche des réflexes cutanés-abdominaux (*Thomasen, Siirala*, notre cas 1). La myotonie du diaphragme n'est pas exceptionnelle, elle réaliserait parfois des perturbations du rythme respiratoire que *Rybalkine* (cité par *Nikonoff*) qualifiait d'«asthma myotonicum». Elle est signalée par *Friis, Thomasen, Vincent*. Provoquant un blocage inspiratoire, avec apnée et cyanose dans le cas de *Tobler* et *Klein*, après un effort de toux, un éternuement, elle peut être objectivée par le pneumogramme *(Dereux* et *Baudu)* sous la forme d'une petite pause inspiratoire sans modification de la fréquence respiratoire, par la radioscopie ou le kymogramme *(Tobler)*.

La myotonie du larynx est fréquemment signalée: le patient de *Ballet* et *P. Marie* avait l'impression «qu'un obstacle siégeant au niveau du larynx venait s'opposer à l'émission des sons»; *Déléage* constate que la parole est

lente, traînante, hésitante au premier mot et *Weichmann* (cité par *P. Marie*) observe que son malade avait la parole embarrassée pendant les 20 à 30 premières secondes d'élocution. Le spasme myotonique pharyngé n'est pas moins rare et *Nikonoff* signale la déglutition «en plusieurs temps», tandis que le patient de *Strümpell* éprouve une constriction du pharynx lorsqu'il veut avaler. La dysarthrie et l'atteinte des mouvements de déglutition sont signalés à plusieurs reprises dans les observations de *Klein*.

Au niveau du cou, les mouvements peuvent être myotoniques et gêner la rotation de la tête *(Déléage)*, mais il semble cependant que de telles observations soient très rares. La myotonie de la face donne quelquefois au thomsénien un aspect un peu figé et, lors des mouvements mimiques réflexes comme le rire, un caractère un peu discordant du fait de la persistance de l'expression émotionnelle: «visage à l'aspect figé, triste, parkinsonnien» chez l'enfant de 6 ans gravement atteinte, étudiée par *Tobler* et *Klein*. Mais en dehors de ces cas graves, le visage du thomsénien ne présente pas au repos de caractère très particulier et ne comporte pas de stigmates myopathiques, un aspect immédiatement évocateur du faciès comme dans la dystrophie myotonique. Le ralentissement du jeu normal de la mimique et l'expression un peu inadéquate pendant quelques instants ont contribué à créer pour ces patients une réputation imméritée de débilité mentale.

De très nombreuses observations citent l'atteinte myotonique des muscles extrinsèques de l'œil et surtout de la paupière (releveur et orbiculaire) et il semble bien qu'il s'agisse là d'une des localisations les plus habituelles *(Westphal; Friis; Kiehl; Brissaud* et *Bauer; Klein);* d'autre part, l'atteinte du releveur et de l'orbiculaire de la paupière est signalée comme l'une des manifestations les plus précoces de la myotonie et permettrait dans les familles de thomséniens de prévoir très tôt si l'enfant sera atteint ou épargné *(Nissen; Biemond; Kiehl)*. Après *Oppenheim* qu'il cite, *Sedgwick* souligne la fréquence dans la maladie de Thomsen d'une asynergie oculo-palpébrale dans l'abaissement du regard, pseudo-signe de Graefe, que l'on peut attribuer à une myotonie du releveur de la paupière. Cet auteur a étudie une famille atteinte de myotonie congénitale dans laquelle, au cours de cinq générations et sur treize cas de myotonie, tous les sujets atteints présentaient ce pseudo-signe de Graefe. *Klein* observe ce symptôme, à l'exclusion de tout autre, chez le père d'une fillette atteinte de myotonie grave. Le patient de *Raymond* (il s'agissait d'ailleurs probablement d'un cas de dystrophie myotonique) présentait des spasmes des paupières simulant une exophtalmie par la rétraction qu'ils provoquaient. L'atteinte des muscles extrinsèques de l'œil entraînant une fixité du regard, une diplopie et un strabisme intermittents, est déjà mentionnée par *Leyden* dans sa description princeps. Lors de l'élévation du regard, le patient de *G. Ballet* et *P. Marie* ne peut le

ramener aussitôt à l'horizontale. De telles observations de myotonie des mouvements oculaires, à l'exclusion des muscles pupillaires, ont été rapportées par de nombreux auteurs *(Fischer; Friis; Jacoby; Nikonoff; Tobler* et *Klein)*.

En règle générale, la myotonie ne se manifeste pas en dehors des mouvements volontaires, sinon très rarement. *Weichmann* (cité par *P. Marie*) a constaté chez un patient que les mouvements passifs du membre supérieur, au niveau de l'épaule et du coude, offraient une légère résistance qui s'accroissait tout d'abord, puis disparaissait après 10 à 15 secondes. *André Thomas* et *de Ajuriaguerra*, *Klein* observèrent également une résistance aux mouvements passifs. Toutefois, il faut relever que le trouble cède après quelques instants et que, comme le remarquait *Déléage*, on ne peut tirer de conclusions de tels faits que dans la mesure où le sujet ne prête pas du tout attention à l'épreuve et que sa volonté n'entre pas en jeu.

Si, comme nous l'avons vu, la myotonie peut apparaître dans des mouvements réflexes, ceux de la mimique par exemple, la réflectivité ostéotendineuse et cutanée n'est habituellement pas modifiée. D'après *Curschmann*, la force minime mise en jeu dans de tels mouvements explique cette particularité. Un patient de *Klein* présentait cependant une réaction myotonique du réflexe rotulien et dans un cas de *Siirala* il fallait percuter à plusieurs reprises le tendon rotulien pour obtenir une réponse. *Souques* décrit des réflexes cutanés-plantaires et crémastériens myotoniques; rappelons que chez notre premier patient, les réflexes cutanés-abdominaux révélaient une myotonie très marquée. En règle générale, les réflexes de posture ne sont pas exagérés.

*Westphal*, dans un travail paru en 1883, avait en vain tenté de mettre en évidence ce qu'il nommait «paradoxe Contraction», c'est-à-dire le maintien du pied dans une position de flexion dorsale obtenue passivement.

Il n'est pas certain que les cas de persévération tonique réflexe familiale étudiés par *Rebierre* (1924) représentent réellement des phénomènes posturaux exagérés, selon l'interprétation de cet auteur. Il s'agissait de cas appartenant à la même famille chez lesquels, à la myotonie inconstante des mouvements volontaires, s'associait une persévération tonique de certains réflexes ostéo-tendineux. Il y avait en outre diffusion à distance, vers d'autres groupes musculaires, de ces phénomènes toniques. *Rebierre* apparentait ces anomalies aux réflexes de posture. A notre avis, sans faire intervenir cette notion, la myotonie suffit à expliquer ces phénomènes.

L'exposé de ces quelques faits, peu fréquents il est vrai, suffit à démontrer que la myotonie n'atteint pas exclusivement la motilité volontaire. Toutefois, aucune observation authentique n'a été apportée à notre connaissance de troubles myotoniques affectant la musculature lisse.

Rappelons que dans la maladie de Thomsen, l'hypertrophie musculaire et les phénomènes toniques sont symétriques. L'observation d'un cas unilatéral *(van Bogaert)* paraît très discutable, d'autant plus qu'elle s'accompagne

d'une hypertrophie testiculaire, de troubles trophiques du même côté et que la réaction myotonique électrique manque.

### *C. La réaction myotonique mécanique*

Ce phénomène décrit pour la première fois chez le thomsénien en 1879 par *Bernhardt* (cité par *Thomasen*) témoigne, en termes un peu vagues, de l'hyperexcitabilité du muscle myotonique aux stimulations mécaniques. La contraction fasciculaire plus ou moins étendue (dite contraction idiomusculaire) que l'on obtient chez le sujet normal par la percussion du point moteur, s'obtient chez le thomsénien par la percussion de n'importe quelle partie du muscle. Au point de vue physiologique, comme l'a démontré l'électromyographie, il s'agit de deux phénomènes de nature différente. La réaction mécanique, beaucoup plus intense que la contraction idio-musculaire, réalise dans le muscle myotonique une nette dépression, un véritable «godet», pouvant s'étendre de proche en proche. La contraction s'effectue selon le mode myotonique et son effacement à la surface du muscle est très ralenti.

La réaction mécanique peut apparaître dans des régions où la myotonie n'était pas évidente dans les mouvements volontaires; c'est en particulier le cas au niveau de la langue où le godet myotonique est souvent très net. Selon sa localisation, la réaction peut bien entendu entraîner la contraction efficace du muscle, en particulier pour les muscles thénariens et l'adducteur du pouce. Il n'y aurait pas de stricte concordance entre la gravité de la myotonie et la lenteur à s'effacer du godet myotonique *(Siirala)*.

### *D. La réaction myotonique électrique*

Des nombreux éléments de l'électrodiagnostic de la myotonie, tels qu'ils apparaissent dans les travaux d'*Erb*, de *Huet*, de *Babonneix*, quelques-uns seulement ont conservé un intérêt pratique. Le syndrome électrique de la myotonie est essentiellement caractérisé par l'augmentation de l'excitabilité musculaire: au courant faradique, la réponse musculaire est lente, suivie d'une décontraction également lente (réponse faradotonique); au courant galvanique, la réponse du muscle est tonique (c'est le galvanotonus non durable qui n'a rien de spécifique), mais surtout elle est soutenue et se prolonge un certain temps après l'ouverture du courant, réalisant le galvanotonus durable. Le galvanotonus peut s'accompagner de mouvements ondulants allant de la cathode à l'anode. Ces caractéristiques de la réaction myotonique s'affaiblissent avec la répétition. Signalons qu'on obtient la contraction myotonique en utilisant des courants progressifs qui sont efficaces même lorsque la pente du courant est très lentement progressive.

*Babonneix* constatait déjà que la réaction myotonique électrique n'est pas pathognomonique et qu'on peut la rencontrer dans d'autres circons-

tances pathologiques. En effet, certains de ses éléments apparaissent dans la réaction de dégénérescence et dans les myopathies. *Van Bogaert* conclut que « Dégénérescence, myopathies et Thomsen sont des affections qui, sous l'influence de facteurs connus ou inconnus, aboutissent à un état anatomique identique se traduisant par des réactions électropathologiques du même ordre ». S'il est difficile d'admettre actuellement une si parfaite concordance anatomique et électrique, surtout en ce qui concerne l'électrodiagnostic global, ces conclusions expriment bien les limites de l'électrodiagnostic qualitatif dans ces affections. La chronaximétrie précise quelque peu ces notions. « Toutes les myopathies sont myotoniques » déclare *Bourguignon*, mais ce n'est que dans les myopathies cliniquement myotoniques (maladies de Thomsen et de Steinert) que l'on trouve des valeurs chronaximétriques aussi élevées, de l'ordre de 40 à 80 m/sec. Cependant, ces méthodes n'expriment que « la lenteur du fait global » *(Lefebvre)* et ne peuvent tenir compte du caractère répétitif des phénomènes, de ce fait la chronaxie elle-même perd sa rigueur. Relevons cependant que l'électrodiagnostic de stimulation conserve toute sa valeur diagnostique, en particulier dans les cas frustes.

### *E. Les troubles associés au syndrome musculaire*

Bien que la myotonie congénitale puisse être définie comme une perturbation fonctionnelle exclusivement musculaire, il est indispensable de faire une rapide revue des troubles d'autres appareils qui ont été décrits associés à l'anomalie musculaire.

*L'atteinte cardiaque*, si fréquente dans la maladie de Steinert, n'appartient pas, sinon exceptionnellement, au tableau de la myotonie congénitale.

Les premières observations d'atteinte cardiaque au cours de la maladie de Thomsen n'emportent pas la conviction : cas de *Rybalkine* (cité par *P. Marie*), observation de *S. Maggiore* (cité par *Guillain* et *Rouquès*), cas de *Guillain* et cas de *A. et L. van Bogaert.*

Dans trois cas de myotonie congénitale grave, *Thomasen* (1948) a constaté que les électrocardiogrammes ne présentaient pas d'anomalies. Il en était de même chez les quatre patients de *Siirala.*

Une observation récente semble cependant démontrer la possibilité de l'atteinte cardiaque dans la maladie de Thomsen. Il s'agit de celle de *Vincent* (1957) d'un enfant atteint de myotonie congénitale et chez lequel des troubles électrocardiographiques incontestables régressèrent rapidement à la suite du traitement à la quinine.

Cette observation privilégiée apporte un document non négligeable au dossier des troubles cardiaques dans la maladie de Thomsen, mais elle conserve un caractère d'exception et, de toute façon, elle ne dément pas le principe de l'atteinte exclusivement musculaire dans la myotonie congénitale. Dans l'étude des cas de maladie de Thomsen, il paraît donc essentiel

de ne pas négliger l'électrocardiogramme; c'est pourquoi, sans y attacher de signification pathologique, nous avons mentionné la morphologie un peu inhabituelle de l'onde T chez notre second patient.

*Les perturbations de la régulation vaso-motrice et neuro-végétative* paraissent très fréquentes dans la maladie de Thomsen et, sans pouvoir tenter une interprétation physiopathologique, il faut, semble-t-il, reconnaître, contrairement à l'opinion de *Curschmann* et de *Thomasen*, leur association fréquente au syndrome musculaire. Les patients de *Nikonoff*, de *Klein* et de *Siirala* présentaient une sudation exagérée des extrémités. Chez notre premier malade, des signes de dystonie neuro-circulatoire étaient évidents mais il se peut qu'ils aient été la conséquence de la sinusite et de l'otite chroniques. Relevons aussi la fréquence des céphalées et des migraines chez les membres d'une famille étudiée par *Biemond*.

*Les troubles neuro-psychiatriques* n'appartiennent pas à la symptomatologie de la maladie de Thomsen et, dans les observations où leur présence fut reconnue, il semble qu'il ne s'agissait que d'une association fortuite.

Sur le plan neurologique proprement dit, la maladie n'entraîne pas d'autres troubles que ceux de la motilité volontaire et éventuellement réflexe. La contraction myotonique est généralement indolore; *Siirala* signale cependant, chez quelques-uns de ses patients, des douleurs musculaires déjà décrites par *Thomsen*.

Le problème de l'association de la myotonie congénitale et de la myasthénie *(Klippel* et *Villaret)* ne semble pas résolu. L'expérimentation physiologique récente n'a pas confirmé la théorie pathogénique proposée par *Passouant* qui opposait fondamentalement les deux affections et il ne semble pas, sous l'angle de la physiologie, que l'on puisse rejeter a priori l'éventualité d'une association.

Quelques observations d'*épilepsie* ont été rapportées mais leur rareté et le plus souvent l'insuffisance des renseignements cliniques leur enlèvent une bonne part de leur signification. Il semble essentiel d'insister sur le diagnostic de certaines «crises myotoniques», avec rigidité soudain généralisée, entraînant la chute du patient et dont nous avons expliqué le mécanisme.

A propos de l'association de l'épilepsie avec la myotonie, rappelons les observations de *P. Marie*, de *Chatagnon*, *Trelles* et *Pouffary*, d'*André Thomas* et *de Ajuriaguerra*. En l'absence de témoignages objectifs et de perturbations électroencéphalographiques caractéristiques, nous ne retiendrons pas la perte de connaissance prolongée qu'à présentée à une seule occasion notre premier malade, ni les antécédents familiaux (convulsions dans l'enfance chez la mère et pertes de connaissance unique chez le père). Nous reviendrons d'ailleurs sur ce dernier point à propos du problème génétique posé par la maladie de Thomsen et d'un éventuel «terrain névropathique».

Nous ne nous étendrons pas davantage sur les dystrophies multiples qui, au cours de son évolution, viennent enrichir la symptomatologie de la maladie de Steinert et qui n'appartiennent pas au tableau de la myotonie congénitale. L'examen de nos patients nous a permis de vérifier entre autres l'absence de dystrophie gonadique (*Nadler*, *Steiger* et coll.), d'anomalie osseuse de la boîte crânienne ou d'anomalie des phanères; de plus, l'examen ophtalmologique n'a pas révélé de cataracte ni d'autres anomalies. L'absence de ces dystrophies a été confirmée par la plupart des auteurs, à l'exception de ceux qui ne reconnaissent pas la dualité des maladies de Thomsen et de Steinert. Rappelons néanmoins que *Klein* a observé, dans un cas de myotonie congénitale, un status dysraphicus.

Il n'y a pas de *modifications humorales* spécifiques dans la maladie de Thomsen. Le travail de *Poncher* et *Wade* portant sur un nourrisson atteint de myotonie, qui concluait à l'existence d'un trouble du métabolisme de la créatine n'a pas été confirmé par d'autres auteurs. *Milhorat* et *Wolff*, étudiant deux cas de maladie de Thomsen, ne trouvèrent pas de modifications du «créatine-test tolerance». *Adams*, *Denny-Brown* et *Pearson* estiment que dans la myotonie congénitale, l'élévation des valeurs du test de tolérance à la créatinine, lorsqu'elle existe, est secondaire à l'hypertrophie musculaire.

Au sujet du *métabolisme de base*, la rareté des observations citées dans la littérature nous a conduit à rechercher des données sur cette question sans nous limiter à la seule myotonie congénitale. Dans trois cas de maladie de Thomsen, *Thomasen* a trouvé des valeurs du métabolisme de base normales et celles des huit patients de *Siirala* oscillaient entre —1 et + 13. Dans des cas de dystrophie myotonique, *Waring*, *Ravin* et *Walker* les ont trouvées abaissées (moyenne de —25). *Kolb*, *Harvey* et *Whitehill* font les mêmes constatations. *Shank*, *Gilder* et *Hoagland* trouvent des valeurs plutôt basses dans 14 cas de dystrophie musculaire progressive (moyenne de —14,5). Dans un travail récent, *Decourt*, *Michard*, *Louchart* et *Mantel*, constatant l'abaissement du métabolisme de base habituel dans la maladie de Steinert, concluent qu'il ne faut pas y reconnaître l'indice certain d'une insuffisance thyroïdienne mais la conséquence d'une altération musculaire.

Il ne semble pas possible de tirer de conclusions des valeurs basses du métabolisme trouvées chez nos deux patients; relevons que le taux de cholestérolémie était normal et que des signes cliniques de myxœdème faisaient totalement défaut.

*F. Age d'apparition et évolution*

Les premières manifestations de la myotonie congénitale sont habituellement précoces et se situent vers le début de la scolarité, parfois plus tard, entre 16 et 18 ans. Même dans les cas très précoces, l'apprentissage de la marche n'est d'ordinaire pas retardé. Le malade de *Friis* présente ses pre-

miers troubles immédiatement après la naissance et, lors du premier examen, alors qu'il est âgé de 6 ou 7 mois, le diagnostic de myotonie congénitale ne fait pas de doute; lors du second examen, à 10 mois, l'auteur constate que l'enfant se tient bien sur ses jambes mais ne marche pas. Quant à la patiente de *Babonneix* et *Lemaire*, à l'âge de 21 mois, elle pouvait marcher bien que le trouble myotonique fût net. Remarquons toutefois que la patiente de *Tobler* et *Klein*, très gravement atteinte, n'a fait ses premiers pas qu'à 28 mois. Comme nous l'avons vu, les signes oculaires seraient particulièrement précoces.

*Curschmann* reconnaît un temps de «latence postnatale» qui peut se prolonger jusqu'à la puberté ou au-delà, mais il fait remarquer que, durant ce temps, certaines manifestations myotoniques frustes sont probablement présentes. Si de très nombreux patients situent le début des troubles à la scolarité, c'est probablement parce que le contact d'autres enfants et les jeux leur révèlent alors seulement leur maladie. Les cas de dissimulation ne sont d'ailleurs pas rares et peuvent même résister plus ou moins bien à l'épreuve de la vie militaire *(Fischer, Halipré)*.

En général, l'évolution de la myotonie congénitale se fait dans le sens d'une aggravation progressive, en intensité et en extension, durant l'adolescence et d'une stabilisation aux environs de la vingtaine. La maladie de Thomsen n'aboutit pas à la déchéance physique et sociale habituelle dans la dystrophie myotonique. Insistons sur le fait que l'hypertrophie musculaire ne représente pas un stade évolutif précédant celui des amyotrophies: de telles constatations doivent faire rejeter le diagnostic de myotonie congénitale.

Indépendamment de l'adaptation du patient à son état, plusieurs observations mentionnent des périodes de régression, des fluctuations qui ne paraissent pas conditionnées par le climat ou les changements de température saisonniers (cas de *Klein*, de *Siirala*, notre premier patient). *Stattmüller* a constaté une régression très marquée et même des «guérisons» dans la famille qu'il a étudiée.

### *G. Les formes cliniques de la myotonie congénitale*

Notre exposé de la symptomatologie de la maladie de Thomsen nous permettra d'être bref.

Les formes sans hypertrophie musculaire ne sont pas rares; cependant la musculature est dans la règle bien étoffée et l'habitus athlétique.

La notion familiale fera suspecter les formes frustes et rechercher le seul signe révélateur, par exemple un pseudo-signe de Graefe.

*Franceschetti*, *Klein* et *Walthard* ont distingué dans la myotonie un «type immédiat» où la myotonie apparaît déjà à la phase initiale du premier

mouvement, d'où difficulté de la «mise en train» et un «type tardif» où le premier mouvement est libre et le second ralenti, l'amélioration de la motilité apparaissant ensuite. S'il n'est pas possible de séparer toujours aussi nettement ces deux modalités, il s'agit là d'une distinction pertinente et utile. Le patient appartenant au type immédiat est le plus handicapé, la myotonie créant une véritable impotence, tandis que dans son type tardif, la myotonie crée un trouble auquel le patient sait généralement s'adapter et qu'il peut même dissimuler.

Nous ne nous étendrons pas sur les diverses formes cliniques que permettraient d'individualiser les localisations de la myotonie. Il semble que les formes les plus généralisées soient celles où la myotonie est la plus intense *(Siirala)*.

Des arguments cliniques et surtout génétiques ont démontré l'identité de la paramyotonie congénitale (*Eulenburg*, 1886) et de la maladie de Thomsen. A part celles d'*Eulenburg*, quelques très rares observations ont été publiées de cette forme clinique exceptionnelle de la maladie de Thomsen. Il nous suffira de signaler le rôle déterminant du froid dans l'apparition de troubles myotoniques que les patients qualifient de «Klammheit». Il s'agissait de crampes créant une véritable impotence et que l'auteur assimilait à des paralysies. Ces phénomènes avaient un caractère paroxystique net. Les examens électriques ne mettaient pas en évidence une réaction myotonique typique. Dans une famille atteinte de paramyotonie, il existait deux cas de maladie de Thomsen *(Delprat)*.

Citons enfin la myotonia congenita intermittens, forme clinique décrite par *Martius* et *Hansemann* où le froid joue un rôle exclusif et où la myotonie disparaît pendant l'été.

## IV. Le mécanisme physiopathologique de la myotonie

Dans la perspective de la physiopathologie, les voies d'approche du problème de la myotonie sont multiples, mais ce sont surtout les méthodes électrophysiologiques, en second lieu biochimiques, qui ont permis ces vingt dernières années une meilleure connaissance du mécanisme de la myotonie. Un exposé succinct de ces données et des interprétations neurophysiologiques nous paraît essentiel avant de poursuivre cette étude de la maladie de Thomsen.

Les premiers travaux cliniques n'apportent que peu d'éléments utiles, sinon de pures hypothèses; citons cependant *Jaquet* (1903) qui, observant le premier le rôle des antagonistes dans la myotonie, invoque, pour l'expliquer, un mécanisme central. Dans ce domaine l'apport de l'électrodiagnostic classique et de l'enregistrement électromyographique global est

assez mince. L'insuffisance de ces méthodes s'explique bien lorsqu'on tente de les appliquer à un phénomène dont la caractéristique est d'être répétitif: «il y a une discordance entre la brièveté du fait élémentaire détecté par l'électromyographie, et la lenteur du fait global qu'observe l'électrodiagnostic de stimulation» *(Lefebvre)*. Le syndrome électrique de la réaction myotonique qui fut tôt reconnu, témoignait de propriétés anormales du muscle définies par la plupart des auteurs en termes vagues comme une augmentation de l'excitabilité musculaire. Certains auteurs attribuent le phénomène à une exaltation fonctionnelle du sarcoplasme (*Babonneix*, 1914; *Bürger* et *Schellong*, 1923). *Kramer* et *Quadfasel* (1933–1934) reprennent l'étude de faits déjà signalés par *Bourguignon* et *Erb* d'une double réaction dans la myotonie, rapide d'abord par excitation du point moteur, lente et progressive par excitation directe du muscle; ces auteurs constatent également que les valeurs les plus élevées de la chronaxie sont obtenues à distance du point moteur.

Dans l'étude physiologique de la myotonie, comme d'ailleurs de tous les états pathologiques neuro-musculaires où un élément itératif est prépondérant (tétanie, réaction de dégénérescence), la notion de chronaxie perd en partie sa rigueur et ceci, semble-t-il, malgré les corrections qu'on a tenté de lui apporter.

Comme l'a fait remarquer *Lefebvre*, il faut «concevoir les contractions lentes comme la somme spatiale de tétanos élémentaires asynchrones». La formule de *Fessard* permet de donner une valeur quantitative au degré «d'autorythmicité»:

$$n = \frac{\text{intensité donnant le seuil de la réponse rythmique}}{\text{intensité donnant le seuil de la réponse unique}}.$$

(Il s'agit dans cette formule de l'intensité du courant galvanique.)

Que la réponse rythmique soit continue ($n = 1$) ou qu'elle soit «amortie» (au maximum, la réponse est alors réduite à son premier élément), la chronaxie est une fausse chronaxie s'il y a une réponse initiale. S'il n'y a pas de réponse initiale, la chronaxie est une chronaxie de réitération, moyennement augmentée lorsque la réponse est amortie, très augmentée dans la réponse continue. Relevons que dans la myotonie, le galvanotonus prolongé qui représente la réponse «au seuil» doit être interprété comme la réponse rythmique continue sans réponse initiale; par contre, dans la dégénérescence par exemple, il s'agit d'une réponse rythmique amortie sans réponse initiale.

Avant l'ère de l'enregistrement électromyographique élémentaire, l'expérimentation tente de résoudre le problème de l'origine neurogène ou myogène de la myotonie. La plupart des expérimentateurs concluent que le mécanisme du trouble a son siège dans le muscle et ne met pas en cause le système nerveux (*Grund*, 1919; *Schäffer*, 1921). Les rachianesthésies de *Grund* n'influencent pas la myotonie; *Schäffer* veut démontrer la persistance de la réaction myotonique après interruption de l'arc réflexe provoquée en paralysant les terminaisons proprioceptives du muscle par novocaïni-

sation. *Schäffer* estimait que ses expériences excluaient l'origine réflexe de la myotonie sous la forme d'influx d'origine centrale et il conclut que le phénomène myotonique a son origine dans le muscle lui-même et particulièrement dans le sarcoplasme.

*Bremer* (1929) démontre l'analogie de la myotonie humaine et de la contracture neuro-musculaire des amphibiens; ce phénomène de contracture neuro-musculaire témoignerait selon cet auteur de la double potentialité du muscle strié des vertébrés. L'aptitude à une contraction lente se révélerait sous l'action de certaines stimulations adéquates et dans certains états pathologiques; elle implique bien entendu l'existence de réflexes neurogènes, mais le mécanisme du trouble myotonique est musculaire.

Est dénommée contracture neuro-musculaire des amphibiens la contraction secondaire lente, prolongée, du muscle gastro-cnémien ou d'autres muscles striés de la grenouille, que l'on obtient en excitant le nerf par la sommation de deux ou plusieurs influx. *Bremer* admet que l'efficacité contracturante d'une succession suffisamment rapide de stimulations électriques (chocs d'induction) est l'expression d'un phénomène d'addition latente. La plupart des caractères propres à la myotonie se retrouvent dans l'état de contracture neuro-musculaire: sensibilité à la fatigue (absente dans l'intoxication vératrinique), exagération par le froid, galvanotonus, induction par une sommation d'influx. La myotonie dans cette perspective devient alors «une contracture neuro-musculaire de muscles anormaux, provoquée par une sommation d'influx nerveux normaux». De telles vues suggèrent l'existence de phénomènes réflexes neurogènes qui entretiennent en quelque sorte la myotonie. *Bremer* reconnaît dans cette analogie de la contracture neuro-musculaire des amphibiens et de la myotonie humaine l'expression de la dualité contractile des muscles striés des vertébrés, qui est sans rapport avec le «tonus» et qui s'atténuerait au cours de l'évolution phylogénétique. Cette capacité des muscles striés à se contracter lentement comme la fibre lisse apparaît sous l'effet de stimulations électriques appropriées, de certaines intoxications par les alcaloïdes (vératrine) ou dans des états pathologiques, sous l'effet d'une sommation convenable d'influx nerveux.

Relevons que *Marinesco* et *Kreindler* (1938) ont tenté de préciser les analogies du trouble myotonique avec le système végétatif et les fibres lisses et qu'ils estimaient que le système fibre nerveuse–fibre musculaire myotonique se comportait comme un système itératif neuro-végétatif–organe exécuteur.

La découverte d'une affection musculaire des chèvres dont l'identité avec la myotonie est démontrée offre un nouveau champ d'études. *Brown* et *Harvey* (1938) enregistrent l'électromyogramme de ce phénomène myotonique qui confirme son caractère itératif suspecté par les expérimentateurs et les électrologistes. Ils constatent que la contraction myotonique chez la chèvre est due à une tétanisation prolongée et irrégulière dans un groupe de fibres. Ils apportent en outre le résultat de leur expérimentation pharmacologique sur laquelle nous reviendrons. Ils concluaient que la myotonie paraissait due à une anomalie de la fibre musculaire elle-même, l'appareil de transmission neuro-musculaire étant hors de cause.

Ces chèvres décrites aux USA avant la fin du XIXe siècle étaient habituellement dénommées «nervous goats»; l'identité de leur trouble avec la myotonie humaine n'a

été précisée que plus tard. *Kolb* (1938), *Brown* et *Harvey* (1939), *Clark*, *Luton* et *Cutler* (1939) entre autres leur ont consacré des études très complètes.

Il s'agit d'une affection héréditaire, congénitale, caractérisée par de brèves crises toniques (20 à 30 secondes), avec rigidité extrême (opisthotonos, spasme des pattes), survenant lorsque la chèvre se met en mouvement et suivies d'une «période réfractaire» de 20 à 30 minutes durant laquelle la rigidité musculaire ne peut plus être induite. Ces chèvres présentent également une réaction myotonique mécanique. Malgré les différences sur le plan clinique, en particulier le caractère paroxystique de la rigidité, l'absence d'anomalies histologiques notables du muscle (*Kolb; Brown* et *Harvey*), une formule électrique qui serait quelque peu différente (d'après *Kolb*, le galvanotonus ne serait pas durable), il s'agit de troubles myotoniques identiques à ceux de l'homme.

L'intérêt de ces études porte moins sur les questions cliniques et génétiques que sur l'expérimentation neuro-physiologique: à part leurs constatations électromyographiques, *Brown* et *Harvey* ont observé que la contraction myotonique persistait après curarisation, après section et dégénérescence du nerf; elle était abolie par une dose convenable de quinine. Ils signalent aussi la sensibilité anormale du muscle myotonique au ion potassium.

Chez l'homme, les premiers enregistrements électromyographiques n'apportèrent que des renseignements partiels dont l'insuffisance était due aux conditions techniques. *Bürger* et *Schellong* (1923) décrivent les premiers la persistance de l'activité après la percussion du muscle; les premiers électromyogrammes élémentaires de *Lindsley* et *Curnen* (1936) ne permettent pas d'enregistrer l'activité de repos spontanée. Ces auteurs estimaient que l'activité qui suit la contraction laisse supposer une origine réflexe neurogène et la décharge persistante d'organes terminaux hyperexcitables dans le muscle.

La mise au point d'une technique satisfaisante d'enregistrement électromyographique chez l'homme devait permettre à *Buchthal* et *Clemmesen*, *Denny-Brown* et ses collaborateurs, d'éclairer ce problème. Bien que les avis des auteurs les plus éminents ne concordent pas sur tous les points, nous tenterons d'en faire un exposé général, puis d'examiner brièvement les principales thèses.

Au repos, le muscle myotonique est le siège d'une activité spontanée intermittente, sous la forme de bouffées se succédant à quelques secondes d'intervalle, en général toutes les 2 ou 3 secondes *(Buchthal* et *Clemmesen)*. Il est possible qu'il ne s'agisse pas au sens strict d'une activité spontanée de repos, étant donné la sensibilité du muscle myotonique à toutes les stimulations et de l'usage d'aiguilles de Bronk comme électrodes dans le muscle *(Landau)*. Certains auteurs (*Lefebvre* et coll.) ont observé dans des cas de myotonie, au repos, associés à une activité régulière d'unités motrices, des «doublets» (témoignant d'une tendance répétitive à la jonction neuromyonique).

Durant la contraction volontaire, on observe une activité intense d'aspect complexe: décharges en rafales de pointes de potentiels simples, ces salves interférant entre elles. *Lefebvre* et coll. rattachent les potentiels peu amples, de forme simple, à l'activité d'un seul myone. La traduction acoustique peut

être comparée à des «crépitements d'averses de grêle que coupent des rafales de vent». La fréquence est élevée, 30 à 60 c/s *(Lefebvre)* ou même davantage *(Denny-Brown)*. Le rythme régulièrement variable, la faible amplitude et la forme constante des éléments témoignent de l'action répétitive d'un même élément, fibre musculaire (*Lefebvre* et coll.) ou unité motrice (*Floyd* et coll.). L'action de chaque élément apparaît ainsi comme un tétanos passager élémentaire.

L'activité résiduelle après la contraction volontaire représente l'une des caractéristiques la plus importante du tracé myotonique: elle est constituée par des potentiels peu amples, de très grande fréquence, plus de 100 par seconde ou même 150 d'après *Landau*. Certains auteurs *(Landau)* estiment qu'il n'est pas possible de distinguer par sa morphologie et sa fréquence, cette activité résiduelle de celle qui accompagne l'activité volontaire. Elle se prolonge pendant un temps variable, de 2 ou 3 secondes à 20 ou 30 secondes. Elle manifeste une certaine fatigabilité et cesse après 10 à 20 contractions successives *(Buchthal* et *Clemmesen)*, souvent plus tôt.

Lors des mouvements volontaires, l'excitabilité du muscle myotonique est extrême et le plus faible mouvement suffit à déclencher les salves caractéristiques avec leurs interférences et non pas, comme c'est le cas avec le muscle normal, des potentiels simples. Après percussion du muscle myotonique, même légère, l'activité enregistrée est intense et d'une fréquence très élevée, jusqu'à 150 par seconde, et serait supérieure à celle que l'on enregistre durant la contraction volontaire *(Buchthal* et *Clemmesen)*. La fréquence de cette activité décroît progressivement en 0,25 à 0,50 seconde et atteint alors, avant de cesser, 10 à 20 oscillations par seconde. Notons que dans la contraction idio-musculaire normale, on n'enregistre pas d'activité.

Certains auteurs *(Denny-Brown; Landau)* ont décrit des spasmes secondaires («after-spasms») dont l'existence dans certaines régions privilégiées et en particulier à l'avant-bras, put être démontrée dans des muscles sans relation directe avec un mouvement effectué simultanément dans d'autres groupes musculaires, par exemple lors de l'extension des doigts fléchis pour la préhension. Selon d'autres auteurs *(Buchthal* et *Clemmesen)* qui n'ont pas observé ce phénomène, ces spasmes secondaires seraient en fait dus à la contraction active des antagonistes.

L'activité enregistrée pendant la stimulation électrique ne diffère pas sensiblement de celle qui accompagne le mouvement volontaire ou la réaction mécanique. Relevons que la myotonie est d'autant plus prononcée que le courant est plus tétanique mais que son application prolongée fait apparaître la fatigabilité de la réaction myotonique, qui cesse.

Nous avons tenté d'exposer les caractéristiques essentielles de l'électromyogramme de la myotonie; sur ce schéma, l'accord de la plupart des au-

teurs s'est fait et leurs observations concordent sauf sur certains points en général relativement secondaires. Le tracé électromyographique de la myotonie traduit donc l'activité répétitive passagère du même élément, en l'occurrence un groupe de fibres musculaires, mais à partir de ces données objectives les interprétations du mécanisme du phénomène sont divergentes. Quel est le siège précis du facteur perturbateur: dans la fibre musculaire elle-même, à la zone de jonction neuro-musculaire? Est-ce un médiateur chimique ou des influx réflexes neurogènes qui sont mis en jeu? A ces questions, l'électromyographie et la biochimie tentent d'apporter une réponse.

Rappelons les démonstrations par *Grund* (injections intra-thécales de stovaïne laissant persister la réaction myotonique) et par *Schäffer* (infiltration du muscle par de la novocaïne et blocage du nerf moteur) de la nature périphérique et myogène de la myotonie.

Rappelons également les expériences de *Harvey* et *Brown* sur la chèvre (curarisation et dégénérescence du nerf laissant la myotonie inchangée) qui attirent l'attention sur le facteur purement musculaire.

Notons d'emblée que l'expérimentation sur le rôle éventuel du système végétatif fut réalisée par *Thomasen:* l'infiltration du sympathique paravertébral ne modifie pas le phénomène myotonique.

*Buchthal* et *Clemmesen* reprennent les expériences de novocaïnisation du muscle et, après injection de novocaïne à 0,5% dans le muscle, constatent la suppression de la myotonie alors que la novocaïnisation du nerf moteur n'influence pas la myotonie mécanique. Ces auteurs estiment que l'élément musculaire de la plaque terminale (qui n'est pas affecté par la curarisation) est plus sensible à la quinine et à la novocaïne. Ce serait là, dans la partie motrice de la plaque terminale, que se situerait le trouble primitif dû à une réactivité trop grande et à l'émission d'influx successifs au lieu d'un seul.

*Lefebvre* et coll. concluent à la localisation du phénomène myotonique dans la plaque terminale: le phénomène myotonique, du fait de l'aspect du tracé électromyographique, est l'expression de la contraction tétanique élémentaire des «myones» en dehors de toute activité des centres. A leur avis, la novocaïne ne bloque pas les proprioceptеurs mais agit soit sur la plaque motrice soit sur la fibre elle-même. Bien que l'absence d'effet du curare semble devoir faire rejeter le rôle de la zone de jonction, ils relèvent l'action prépondérante à leur avis, de la novocaïne sur celle-ci. Ils retiennent également les arguments biochimiques sur lesquels nous reviendrons (action aggravante de l'acétylcholine sur la myotonie).

Dès 1941, *Denny-Brown* et coll. apportent plusieurs documents d'un intérêt essentiel. Ils ne reconnaissent pas sur tous les points les données du tracé électromyographique dont nous avons résumé l'essentiel.

Après l'activité intense enregistrée durant le mouvement volontaire, apparaîtrait au cours de la deuxième phase seulement de la décontraction une activité de potentiels très fins et très rapides, de faible amplitude, persistant plus de 30 secondes. Dans la réaction mécanique, le phénomène serait comparable: après une brève tétanisation et après environ $^1/_{10}$ de seconde seulement, apparaîtrait le phenomène myotonique. Ces auteurs font remarquer que, après percussion, les courants de fréquence élevée sont semblables à ceux obtenus de muscles en fibrillation après dénervation. Comme nous l'avons vu, *Denny-Brown* et coll. décrivent des spasmes secondaires («after-spasms») où sont mis en jeu des réflexes proprioceptеurs qu'ils opposent au retard de la décontraction d'origine purement musculaire, introduisant la notion de «myotonie périphérique». Ils distinguent les propriétés différentes de ces deux types de myotonie, l'une réalisée par les spasmes secondaires d'origine centrale (fatigabilité, courants

d'action ne pouvant être provoqués par la percussion), l'autre définie comme l'activité soutenue enregistrée après déconnection du muscle et du système nerveux central, aux propriétés inverses.

L'aspect électromyographique du phénomène myotonique démontre qu'il n'est en rien comparable aux phénomènes itératifs de la décharge initiale consécutifs à une excitation de la plaque terminale (la myotonie n'augmenterait que par la mise en jeu de nouvelles fibres dans la réaction, ce que n'expliquerait pas le rôle de la plaque terminale). L'apparition progressive, après un temps de latence, des potentiels caractéristiques dans la myotonie volontaire et mécanique, fait supposer à *Denny-Brown* que la myotonie est un effet physique indirect et non direct de l'excitation. Il conclut qu'il existe un médiateur intracellulaire, produit intermédiaire normal ou anormal du métabolisme de la contraction musculaire. Dès qu'un nombre suffisant d'impulsions atteint une zone musculaire, un groupe de fibres prolonge son activité, que les impulsions continuent ou cessent de lui parvenir. La fatigabilité de la réaction s'expliquerait par la destruction du métabolite responsable au cours des contractions successives. Les auteurs supposent que la sensibilité des myotoniques à la prostigmine serait causée par l'existence d'un facteur qui rendrait la cholinestérase inefficace au début de la contraction. Ajoutons que l'action reconnue de certaines substances sur la myotonie, celle en particulier de la prostigmine et de l'acétylcholine ou du potassium ne démontre nullement l'action directe de ces substances dans la production du phénomène.

Citons encore les travaux de *Floyd* et coll. (1955) qui adoptent une position différente, soutenant la nature purement myogène du phénomène myotonique sans l'intervention d'un médiateur. Ils soulignent l'action prépondérante des anesthésiques locaux sur la réaction mécanique. Leur conception équivaut à reconnaître un phénomène strictement physique: la contraction musculaire tend à maintenir une stimulation mécanique et la myotonie «s'entretient» en quelque sorte elle-même.

*Thiébaut* et *Isch* (1956) ont recueilli des tracés comportant autant de potentiels de pointes brèves, évoquant des potentiels de fibrillation, que de potentiels lents rappelant les potentiels de dénervation. Ce n'est que rarement qu'ils ont observé des potentiels d'unités motrices.

A la suite de ces études, il paraît donc admis que l'origine du trouble myotonique se situe dans le muscle. Le rôle de réflexes neurogènes est reconnu par certains auteurs; pour d'autres auteurs, ils ne représentent pas le mécanisme responsable de la myotonie mais ils pourraient expliquer certains éléments symptomatologiques et permettraient de distinguer une myotonie périphérique et une myotonie d'origine centrale. L'accord n'est pas réalisé sur la nature et le siège précis du mécanisme perturbateur et les opinions varient selon les théories (fibre musculaire, plaque terminale); l'intervention d'un médiateur chimique en particulier est hypothétique.

Les recherches biochimiques ont tenté de démontrer le rôle et la nature d'un médiateur au niveau de la plaque terminale: *Lanari* (1937) observe une action contracturante de l'acétylcholine en injection intra-artérielle chez les sujets myotoniques. *Buchthal* et *Clemmesen* constatèrent que l'électromyogramme objectivait cette action. L'action aggravante de la prostigmine est mise en évidence chez la chèvre par *Kolb*. *Bremer* avait envisagé l'intervention du médiateur cholinergique dans la contracture neuromusculaire des amphibiens; d'autre part, il semble que les facteurs qui aggravent la myotonie renforcent en même temps l'activité acétylcholinique. C'est

en partant de cette hypothèse que *Minz* et *Passouant*, dès 1944, tentent de mesurer la teneur en acétylcholine et en cholinestérase du muscle myotonique (il s'agissait d'un cas de dystrophie myotonique). Ils trouvent dans ce muscle une teneur élevée en acétylcholine (7 à 8 fois plus que normalement) et un taux relativement bas de cholinestérase. Ces chercheurs affirment même, ce que ne semble pourtant pas vérifier l'expérience clinique étendue d'autres auteurs, que l'administration de quinine et d'acide ascorbique, non seulement ramenait à la normale le taux de cholinestérase chez leurs patients, mais les guérissait pour plusieurs mois, même après l'interruption du traitement. Nombreux sont ceux cependant qui n'acceptent pas ces conclusions; signalons d'autre part que *Poncher* et *Wade* n'avaient pas trouvé de modifications significatives du taux de la cholinestérase sanguine chez des myotoniques et pas de modifications de ce taux sous l'effet de la quinine. *Siirala* reprend l'étude de la question d'un double point de vue, d'une part clinique en s'attachant spécialement au phénomène de la «réversibilité» dans la myotonie, de son aggravation ou de sa régression au cours de la répétition des mouvements, d'autre part biochimiques: il aboutit aux mêmes conclusions que *Minz* et *Passouant*. Le mécanisme de la myotonie doit être à son avis attribué à un trouble de la transmission neuro-musculaire. Il distingue une cholinestérase du sérum, non spécifique, et une cholinestérase au niveau de la terminaison nerveuse, spécifique. La disproportion entre l'acétylcholine et la cholinestérase serait due à une activation trop lente de celle-ci. L'expérimentation de diverses substances et leur effet aggravant ou favorable sur la myotonie, s'expliquerait dans le cadre de cette théorie (quinine, calcium, potassium). Cet auteur oppose fondamentalement le mécanisme de la myotonie à celui de la myasthénie.

*Denny-Brown* faisant la critique des conceptions qui s'opposent dans ce domaine, propose des conclusions prudentes: il constate que le calcium et la quinine diminuent la myotonie par leur propriété d'allonger la phase réfractaire des tissus excitables en général et que ces deux substances n'interfèrent pas directement avec le mécanisme de la myotonie. De même, on peut estimer que le rôle aggravant de l'acétylcholine et de la prostigmine ou du potassium sur la myotonie n'implique pas une action directe dans la production du phénomène, mais qu'elle peut s'expliquer par le pouvoir d'excitation de ces substances sur la contraction qui exacerbe la myotonie.

Nous citerons brièvement l'expérimentation de quelques substances chez le myotonique: l'adrénaline aggraverait le phénomène (*Kennedy* et *Wolf*, 1937; *Poncher* et *Wade*, 1938); il en serait de même avec l'éphédrine chez l'homme *(Kennedy* et *Wolf)* et chez la chèvre myotonique (*Kolb*, 1938); rappelons l'action aggravante du potassium produisant une contraction très intense et prolongée *(Brown* et *Harvey*, *Kennedy* et *Wolf);* l'atropine

*(Poncher* et *Wade, Kolb)*, la pilocarpine *(Lindsley* et *Curnen, Kolb)*, le tartrate d'ergotamine *(Lindsley* et *Curnen, Poncher* et *Wade)* seraient sans effet. L'action de l'insuline *(Kennedy* et *Wolf)* serait aggravante tandis que celle du magnésium et du calcium serait favorable *(Siirala)*.

Toutes ces recherches ont permis de centrer le problème étio-pathogénique de la myotonie sur le muscle lui-même et d'éliminer les théories sur l'origine endocrinienne de la myotonie ou centrale par atteinte des noyaux de la base.

## V. Anatomie pathologique

Les travaux récents sur la myotonie congénitale ont limité exclusivement son étude anatomique aux altérations musculaires. En 1924, *Foix* et *Nicolesco* avaient observé à l'autopsie d'un cas de maladie de Thomsen des lésions du système nerveux central.

Ces auteurs constatèrent principalement des lésions du corps strié (dégénérescence à pigments bruns des cellules du putamen, transformation en boules hyperchromiques des cellules du globus pallidus, réaction névroglique). Des lésions sont également reconnues dans les groupes cellulaires à pigment noir de l'axe bulbo-ponto-pédonculaire (locus caeruleus, noyau dorsal du vago-spinal, formation réticulée de l'axe, à un moindre degré locus niger), dans la substance inominée de Reichert, les noyaux périventriculaires, le noyau dentelé; enfin, dans les cornes latérales de la moelle cervicale, les cellules sont atrophiques et subissent une transformation en boules hyperchromiques.

D'après les auteurs, la morphologie des lésions se rapprocherait des altérations dites abiotrophiques des maladies familiales et de la sénilité. Il faut cependant relever l'absence d'altérations vasculaires et de désintégration myélinique. Les lésions sont distribuées dans les formations dépendant de la voie extra-pyramidale et sur des groupes qu'il faudrait rattacher au système nerveux végétatif. Schématiquement. *Foix* et *Nicolesco* estimaient que cette répartition des lésions rappelait celle que l'on observe dans des affections pré-séniles, et en particulier dans la maladie de Parkinson.

De telles lésions n'ont jamais été retrouvées dans la maladie de Thomsen. Avant *Foix* et *Nicolesco, Dejerine* et *Sottas* (1895), à l'autopsie d'un thomsénien, n'observèrent pas de lésions du système nerveux; il est vrai que leur examen des centres nerveux fut moins approfondi que celui de *Foix* et que de telles lésions auraient bien pu leur échapper. Etant donné l'absence d'une indispensable vérification, les constatations de *Foix* et *Nicolesco* ne semblent pas devoir être retenues et peuvent fort bien s'expliquer par des artifices de fixation ou la présence d'une autre maladie associée.

On n'admet pas actuellement de lésions histologiques des centres nerveux dans la maladie de Thomsen. Soulignons l'importance que pourraient avoir de telles constatations, justifiant la théorie proposée par *Erb* déjà d'une étiopathogénie trophonévrotique centrale (« . . . Funktionsstörung der trophischen Zentren... *Trophoneurose der Muskeln* »). L'argument qu'apportait l'anatomie explique l'accueil enthousiaste et précipité que l'on fit au travail de *Foix* et *Nicolesco:* il répondait à toutes les questions, autant en ce qui concerne la myotonie congénitale, la dystrophie myotonique que les myotonies acquises.

Les lésions anatomiques de la maladie de Thomsen sont exclusivement localisées dans le muscle. *Ponfick* à qui Thomsen avait soumis la biopsie musculaire de l'un de ses fils, ne trouva rien d'anormal à part une légère modification du calibre des fibres. *Erb* décrit très complètement les lésions du muscle thomsénien. A l'examen microscopique du fragment frais, il constate déjà l'augmentation du calibre des fibres. L'hypertrophie est incontestable et 56% des fibres ont un diamètre compris entre 80 et 140 $\mu$ (alors que chez un témoin 90% des fibres ont leur diamètre compris entre 20 et 60 $\mu$). Dans les coupes transversales, les fibres apparaissent plus circulaires et moins polygonales que normalement. *Erb* trouve une augmentation du nombre des noyaux et, pour une même surface, il en compte 3 à 12 alors qu'il en dénombre 1 à 3 chez le témoin. Ces noyaux apparaissent en longues chaînes ou, selon l'expression d'*Erb*, «semmelzeilenähnlich». Il constate encore une légère augmentation du tissu conjonctif endomysial. *Déléage* observe des lésions assez semblables avec, en plus, un trajet irrégulier des fibres, leur étranglement et leur incurvation en certains points ainsi que la présence de vacuoles, et *Schifferdecker* observe des anomalies de la striation des fibres. Notons que les altérations de la morphologie des fibres (excepté l'hypertrophie), en particulier leur étranglement, leur torsion caractérisent la dystrophie myotonique et que, d'autre part, de grandes précautions pour le prélèvement et la fixation sont nécessaires si l'on veut éviter les artifices. L'amélioration de cette technique, loin de multiplier les anomalies sur la coupe, les ramène à des altérations très simples: d'après *Adams et coll.*, elles consistent seulement en une hypertrophie uniforme et homogène des fibres musculaires (150 $\mu$ et davantage), sans multiplication importante des noyaux, sans anomalies de la striation ou du tissu interstitiel. Il semble en effet, d'après ces auteurs, que l'on puisse interpréter l'hypertrophie musculaire de la maladie de Thomsen presque comme une hypertrophie physiologique et admettre qu'elle soit secondaire à la myotonie et à l'intense innervation neuronale. D'après *Adams* et coll., l'hypertrophie des fibres est réalisée par celle du sarcoplasme et par l'augmentation du nombre des myofibrilles. Relevons que nos constatations (cas 1) sont assez proches de celles de ces auteurs.

En effet, en reprenant une description plus détaillée de notre examen histologique, nous constations que les fibres musculaires sont toutes augmentées de volume et sont accolées les unes aux autres, l'endomysium étant extrêmement mince. Les fibres prennent ainsi des formes polyédriques irrégulières sauf celles qui sont situées au bord d'un faisceau. Celles-ci sont arrondies et forment hernie dans le tissu collagène lâche qui sépare les faisceaux les uns des autres. Sur la coupe transversale, les champs de Cohnheim montrent une très grande richesse en myofibrilles. On trouve de

temps à autre un ou deux noyaux de fibre musculaire situés au milieu d'une fibre. Les noyaux périphériques des fibres musculaires semblent plus nombreux que dans une musculature normale. Parfois ces noyaux sont quelque peu contournés ou irréguliers de forme mais ils ne semblent pas nettement augmentés de volume. Dans la coupe longitudinale, on trouve plus souvent des noyaux en chapelets arrondis ou ovalaires. La striation est bien visible, ainsi que la ligne «Z» entre les stries. La très grande densité des myofibrilles est également nette en coupe longitudinale. A la méthode de van Gieson, combinée au Luxol-fast-blue, les stries sont très bien visibles, ainsi que les lignes «Z», et elles sont toutes régulières. Le collagène interstitiel n'est pas exagérément dense avec cette méthode de coloration. L'endomysium n'apparaît pas épaissi et ses noyaux ne sont pas multipliés. Sur la coupe transversale, le tissu interstitiel est lâche, à peine augmenté et contient de rares cellules lipidiques et des fibres collagènes assez denses. On trouve des capillaires bien constitués et quelques petites artérioles dont la paroi musculaire est relativement épaisse par rapport à la lumière du vaisseau. Il ne semble pas y avoir une augmentation du nombre des capillaires interstitiels. Il n'y a pas de fibrose adventicielle des artérioles. Il n'y a pas d'éléments inflammatoires interstitiels.

Nos constatations sont donc très proches de celles d'*Adams* et coll.: relevons cependant la présence de quelques noyaux centraux dans les fibres musculaires, phénomène certainement pathologique. L'hypertrophie légère de la paroi des vaisseaux se rencontre également dans d'autres affections comportant une hypertrophie musculaire, surtout si les conditions de tension à l'intérieur du muscle sont modifiées, entraînant des modifications de l'hémodynamique. Quant à la légère augmentation du tissu interstitiel, elle peut être interprétée comme une réaction à l'hypertrophie du tissu musculaire.

## VI. Etiologie

«On ne doit... pas hésiter à placer la maladie de Thomsen au premier rang parmi les névropathies à hérédité similaire, et à faire rentrer cette affection dans la grande famille neuro-pathologique» *(Dejerine)*. Les démonstrations du caractère héréditaire et familial de la myotonie congénitale sont relativement peu nombreuses, mais impressionnantes: ce sont en premier lieu celles qu'apportent les arbres généalogiques de la famille Thomsen *(Thomsen, Nissen, Thomasen)* et d'une famille hollandaise *(Sanders)*. L'arbre généalogique de la famille Thomsen avec ses sept générations atteintes dès 1742, affirme la transmission dominante et illustre le principe «einmal frei, immer frei». *Thomasen*, reprenant l'étude de plus de 150 cas de la littérature, confirme la dominance habituelle. On peut s'étonner à juste

titre que pour une affection qui prend place parmi les premières des hérédopathies à transmission dominante, les documents ne soient pas plus nombreux. Les cas sporadiques sont fréquents et, d'après *Adams*, *Denny-Brown* et *Pearson*, un quart seulement des cas rapportés sont héréditaires. Dans les cas familiaux, si la fratrie est atteinte, l'ascendance est le plus souvent indemne. C'est ainsi que *Klein*, sur 10 familles de myotonie congénitale, n'a pu mettre en évidence qu'une seule fois la transmission dominante du père aux enfants; dans d'autres cas, la myotonie n'était que douteuse chez les ascendants. Notons qu'il en est de même chez nos deux patients dont le père et la mère sont indemnes de myotonie. *Adams* et coll. tendent à admettre dans les cas sporadiques une transmission récessive. Il faut relever que la myotonie congénitale, contrairement à la dystrophie myotonique, est compatible avec une existence à peu près normale et de ce fait il n'est pas étonnant que le souvenir n'en soit pas toujours conservé chez les descendants.

Les fratries humaines trop peu nombreuses ne suffisant pas aux déductions génétiques[1], *Clark* et coll. ont étudié le mode de transmission chez les chèvres myotoniques. Ces auteurs ont constaté que le croisement d'une chèvre normale et d'une chèvre myotonique démontrait la transmission dominante mais qu'apparaissaient dans la descendance toutes les variétés d'intermédiaires entre la myotonie franche et l'état normal. Ils concluaient à la transmission par des facteurs multiples.

D'emblée avait été relevée la fréquence dans l'ascendance de tares psychopathologiques diverses *(Thomsen); Liebenam* observa une fratrie thomsénienne très riche en affections neurologiques et psychotiques. *Klein* signale aussi de tels faits dans trois des familles qu'il a étudiées, et particulièrement le grand nombre de psychopathies. Les observations de *Boeters* sont concordantes mais le manque de rigueur de ce travail ne permet pas de lui accorder crédit. *Nissen*, *Rosett* estimaient que des anomalies psychopathologiques sont associées à la myotonie dans les premières générations puis que ces deux types de manifestations morbides se dissocient au cours des générations successives. On pourrait tout au plus admettre que chez les individus les plus atteints un nouveau symptôme (par exemple l'oligophrénie dans la dystrophie myotonique) apparaît dans le tableau clinique, signifiant que le gène a acquis sa pénétrance complète. Mais on comprend mal, comme on l'a supposé dans la maladie de Thomsen, que ce soient précisément les sujets myotoniques qui échappent aux anomalies psychiques. Ajoutons d'autre

[1] Malgré leur caractère paradoxal, nous rapportons ces réflexions de *Mollaret* estimant que sur le plan doctrinal les lois mendéliennes n'ont pas été démontrées dans l'espèce humaine: « . . . une naissance humaine représente un choix unitaire fait par le hasard dans la série totale (100%) des combinaisons du capital germinatif correspondant . . . on n'a pas théoriquement le droit, dans un arbre généalogique humain, de représenter une génération de frères et sœurs par une ligne horizontale comme pour les plantes annuelles et les animaux à portées multiples. »

part que les petites séries dont nous disposons ne nous paraissent pas statistiquement significatives, d'autant plus qu'il ne s'agit le plus souvent pas de troubles mentaux caractérisés (psychoses endogènes) mais plutôt de psychopathies, de troubles caractériels et d'alcoolisme dont l'appréciation est particulièrement subjective. En ce qui concerne nos cas, il nous paraîtrait mal fondé de retenir une fréquence particulière de tares dans l'ascendance: le nombre n'en n'est probablement pas plus élevé que dans d'autres familles non myotoniques. Il ne nous semble pas qu'il soit nécessaire de faire intervenir une notion de «terrain névropathique», bien vague et qu'il faut en tout cas séparer nettement du problème de l'hérédité de la maladie de Thomsen.

A propos de la répartition géographique, *Thomasen* cite des cas japonais et l'on peut encore relever le seul cas à notre connaissance de myotonie congénitale chez un noir *(Vincent)*. Rappelons que nos deux cas valaisans s'ajoutent à ceux qui ont été étudiés par *Klein* (famille *Mei.*) et au cas examiné par la Clinique neurologique de Zurich (famille *Im.*). Notons que ces familles valaisannes sont originaires de petits villages, situés, un cas excepté, à l'altitude et en dehors des voies de communication, constituant, surtout pour la commune de Nax, des communautés assez fermées.

## VII. Le diagnostic de la maladie de Thomsen

La symptomatologie de la myotonie congénitale, surtout si le caractère familial est présent, conduit facilement au diagnostic. Souvent l'anamnèse est déjà très évocatrice, de même que la «poignée de main myotonique». Dans les cas frustes ou moins typiques, les plaintes du malade ne sont pas aussi suggestives, plus vagues et les phénomènes myotoniques se confondent avec les troubles parétiques. L'examen neurologique systématique et surtout la recherche de la contraction idio-musculaire qui révèle une réaction myotonique mécanique mettront l'examinateur sur la piste.

Il est bien rare que l'hypertonicité extra-pyramidale puisse prêter à confusion avec la myotonie: celle-ci n'apparaît habituellement pas dans les mouvements passifs, excepté à la phase initiale de la mobilisation, et le phénomène de la roue dentée ne se rencontre qu'exceptionnellement *(Klein)*.

La brachymyomie se caractérise par une symptomatologie différente: dans cette affection, tout se passe, selon *André-Thomas*, comme si les muscles étaient trop courts; il y a une diminution de l'extensibilité des muscles et le sujet est «pétrifié, rouillé». Le phénomène apparaît lors des mouvements passifs et il n'y a pas de réaction myotonique mécanique. Ajoutons que les tendons sont douloureux. L'image histologique est habituellement celle d'un processus inflammatoire interstitiel et parenchymateux à foyers disséminés.

Nous ne nous arrêterons pas au diagnostic différentiel de la myotonie et de certaines affections inflammatoires des muscles (polymyosites); ces dernières affections évoluent le plus souvent selon un mode aigu ou subaigu, s'accompagnent fréquemment de signes généraux et les troubles moteurs ne sont pas ceux de la myotonie.

Une hypertrophie musculaire pose parfois des problèmes de diagnostic plus délicats. Mentionnons au passage l'hypertrophie musculaire physiologique par entraînement: il s'agit aussi d'une hypertrophie authentique et, comme dans la myotonie congénitale, probablement volumétrique. A part l'entraînement, un facteur constitutionnel familial joue peut-être un rôle *(Adams, Denny-Brown* et *Pearson)*. Il existe, dans le cadre de la pathologie, une hypertrophie musculaire vraie dont quelques cas rares ont été rapportés: celui d'*Auerbach* (1871) où l'hypertrophie d'un bras s'accompagne de diminution de la force musculaire paraît douteux et pourrait être interprété comme une pseudo-hypertrophie; le cas de *Talma* (1891) est celui d'un patient ayant présenté à l'âge de 41 ans, après un épisode de douleurs musculaires, une hypertrophie généralisée (dystrophia muscularis hyperplastica) avec diminution de la force. Citons encore les cas de *Durante* (1900), *Weitz* (1921) et, plus récemment, de *Rouquès, Guilly, Pautrat* et *Lapresle* (1947), de *Lapresle* et *Schweisguth* (1957). Dans ces observations, la symptomatologie clinique et électrique ainsi que l'image histologique se distinguent nettement de celles de la myotonie congénitale. Il s'agit le plus souvent de formes acquises, la myotonie est presque constamment absente, l'hypertrophie est partielle, unilatérale et localisée à un seul membre *(Auerbach, Durante)*, associée à des amyotrophies (*Rouquès* et coll.) et s'accompagne habituellement d'une diminution de la force musculaire (*Auerbach, Talma, Lapresle* et coll.). Nous verrons les conclusions nosologiques que certains auteurs ont tirées de tels faits.

Nous ne nous arrêterons pas au diagnostic différentiel de la myotonie congénitale et des dystrophies musculaires progressives. Rappelons néanmoins que des hypertrophies musculaires vraies peuvent incontestablement marquer transitoirement l'évolution de ces affections et que l'examen électrique ne peut toujours trancher le diagnostic («toutes les myopathies sont myotoniques»).

Si le diagnostic des formes atypiques et très rares de la maladie de Thomsen (paramyotonie congénitale, myotonia intermittens) paraît aisé, il n'en est pas de même en ce qui concerne la dystrophie myotonique; dans certains cas, des examens multiples et approfondis s'imposent. Malgré le symptôme myotonique commun et sa signification physiopathologique identique, malgré les hypertrophies musculaires souvent importantes et parfois prolongées qui peuvent apparaître dans la phase initiale de la dystrophie

**Diagnostic différentiel de la myotonie congénitale et de la dystrophie myotonique**
**Tableau récapitulatif**

| | Myotonie congénitale | Dystrophie myotonique |
|---|---|---|
| Age de début | habituellement début de la scolarité (parfois congénitale ou tardive, mais dans la règle pas après 20 ans) | vers 25 ans en moyenne |
| Hypertrophie musculaire | habituelle, généralisée ou, souvent, prédominant aux membres inférieurs, sans changements au cours de l'évolution | au début de l'évolution et très inconstante |
| Amyotrophies | absentes | apparaissent tôt ou tard; précoces et particulièrement nettes au niveau des masséters et des sterno-cléido-mastoïdiens |
| Myotonie | souvent intense, plus ou moins généralisée | modérée, localisée |
| Force musculaire | conservée | diminue au cours de l'évolution et finit par l'emporter cliniquement sur le trouble myotonique |
| Electro-diagnostic | galvanotonus durable<br>chronaxies élevées | galvanotonus durable<br>chronaxies élevées |
| Histologie du muscle | hypertrophie authentique; hypertrophie des fibres plus ou moins marquée, uniforme; multiplication des noyaux qui prennent parfois une situation centrale; pas d'altérations morphologiques des fibres | hypertrophie (lorsqu'elle est présente) authentique; hypertrophie variable des fibres, voisinant avec l'atrophie; multiplication des noyaux; altérations morphologiques des fibres |
| Hérédité | transmission dominante (fréquence des cas sporadiques?); (fréquence des tares psychopathologiques dans l'ascendance?) | transmission dominante; antéposition probable; fréquence des cataractes séniles et préséniles dans l'ascendance |
| Autres troubles associés | Dystonie neuro-circulatoire fréquente, céphalées, migraines; troubles cardiaques exceptionnels | Dystonie neuro-circulatoire très fréquente; troubles cardiaques fréquents; atteintes dystrophiques multiples: oculaire (cataracte), nerveuse et psychique, des phanères, endocriniennes, etc. |

Tableau III

myotonique, il semble que dans presque tous les cas, le diagnostic soit d'emblée possible, sans le risque d'un démenti en cours d'évolution. Etant donné la gravité de la maladie de Steinert, il n'est pas besoin d'insister sur l'importance, en particulier sociale et eugénique, d'un tel diagnostic.

Dans la maladie de Thomsen, la myotonie apparue souvent très tôt, en général au plus tard à la fin de l'adolescence, subit une lente aggravation puis

se stabilise à l'âge adulte. Un examen attentif démontre que la force musculaire est conservée. Aucun autre élément dystrophique ne s'associe au syndrome musculaire. Dans la maladie de Steinert, l'hypertrophie musculaire, d'ailleurs inhabituelle, ne représente qu'un stade évolutif de début; l'atrophie survient tôt ou tard. Celle-ci est souvent précoce au niveau des muscles masséters et sterno-cléido-mastoïdiens. Le trouble myotonique, généralement moins étendu et moins intense, est progressivement dominé au cours de l'évolution par l'importance du déficit moteur. L'apparition des troubles est plus tardive et se situe en général après la vingtième année. Si les résultats de l'examen électrique, électromyogramme compris, sont identiques, l'image histologique est différente: dans la dystrophie myotonique, les fibres atrophiées voisinent avec les fibres hypertrophiées et leur morphologie est modifiée (torsions, ruptures). Nous ne rappellerons pas la fréquence des dystrophies non musculaires dans la maladie de Steinert. Au point de vue génétique, si la transmission dominante est propre aux deux affections, il faut remarquer, sans en tirer de conclusions et de règle, que les cas sporadiques paraissent plus fréquents dans la maladie de Thomsen. Les dystrophies, en particulier la cataracte sénile et présénile semblent se rencontrer très souvent dans l'ascendance des sujets atteints de maladie de Steinert en l'absence du syndrome musculaire atrophique et myotonique *(Girardet* et *Ott, Klein)*.

Nous avons résumé le diagnostic de la myotonie congénitale et de la dystrophie myotonique dans le tableau figurant à la page 47.

## VIII. Les myotonies acquises

*Talma* publie le premier en 1892 l'observation de syndromes musculaires acquis avec myotonie et hypertrophie, constitués progressivement au décours de maladies infectieuses aiguës. Plusieurs cas de syndromes myotoniques apparus à la suite de circonstances étiologiques variées ont été rapportés, citons les observations d'*Erben*, de *Claude*, *Vigoureux* et *Lhermitte*, de *Jeanselme* et *Huet*, de *Huet* et *Français*, de *Rimbaud* et *Jourdan*, de *Folly*, de *Delmas-Marsalet* et de *Mondon*, *Artur* et *Pasquet*.

En 1934, *Krabbe* fait une revue critique de 34 observations de myotonie acquise trouvées dans la littérature et rapporte 3 cas personnels. Chez ces 3 patients, l'hypertrophie musculaire, associée ou non à des atrophies, domine le tableau clinique; un seul présentait un syndrome myotonique sans déficit moteur, chez les deux autres, il n'existait rien de plus qu'une faiblesse discrète mais incontestable de la force musculaire. Chez le premier patient seulement, la biopsie musculaire a montré les lésions habituelles de la maladie de Thomsen (légère augmentation du volume des fibres) alors que dans un autre cas elle révélait des lésions plus complexes (irrégularité de volume

des fibres, tantôt hypertrophiées, tantôt atrophiées, altérations morphologiques des fibres et des noyaux). *Krabbe* relève que l'âge d'apparition des troubles se situait dans 28 cas entre 15 et 44 ans et qu'il s'agissait exclusivement d'hommes. Il admet qu'il existe une certaine spécificité des causes étiologiques et que, dans la plupart des cas, le syndrome musculaire se constituait après des polynévrites ou des polyradiculites ou au cours d'affections qui, selon lui, peuvent les provoquer. La symptomatologie initiale est identique à celle des polynévrites, elle est suivie par l'apparition d'hypertrophies musculaires et parfois de myotonie. *Krabbe* situe dans le même cadre nosologique les hypertrophies musculaires véritables acquises qu'il considère comme l'une des formes d'un même processus de régénération anormale et excessive après une affection polynévritique. Lorsqu'il y a hypertrophie du sarcoplasme, des symptômes myotoniques s'associent aux troubles trophiques. *Krabbe* conclut que la myotonie acquise et la maladie de Thomsen ne diffèrent que par leur origine et par leur évolution, constamment régressive dans le premier cas.

Ainsi exposée, cette notion de myotonie acquise nous paraît contestable et son étroite parenté avec la maladie de Thomsen, telle que l'entend *Krabbe*, nous semble artificielle. Il importe au contraire de souligner ce qui sépare fondamentalement, et non seulement sur le plan de l'étiologie et de l'évolution, la myotonie congénitale des myotonies acquises. En effet, les éléments séméiologiques des formes acquises n'atteignent jamais un tel degré d'intensité et d'ampleur et, si l'hypertrophie musculaire paraît constituer la note dominante du tableau, la myotonie n'est jamais franche mais le plus souvent absente ou discrète. D'autre part, de nombreux cas ne paraissent pas avoir été étudiés avec toute la rigueur souhaitable : dans le cas de *Delmas-Marsalet*, la myotonie est incertaine puisqu'elle est définie comme une «augmentation progressive du tonus musculaire» et que des renseignements cliniques élémentaires font défaut; chez le patient de *Mondon* et coll., le syndrome myotonique est associé à des symptômes extra-pyramidaux, or l'atteinte de la trophicité musculaire dans de tels cas, en particulier dans les séquelles d'encéphalite, est bien connue. Enfin, dans d'autres cas où l'existence d'un authentique syndrome myotonique semble vraisemblable *(Jeanselme* et *Huet;* cas no 1 de *Krabbe)*, on ne peut écarter l'hypothèse d'une forme congénitale de l'affection qui se serait révélée tardivement, ceci d'autant plus que les malades en question sont relativement jeunes (24 ans pour celui de *Krabbe*). Ainsi ces cas appartiendraient à la «Myotonia hereditaria tarda» *(Curschmann)* ou à la «Myotonia congenita adultorum» *(Pelz)*.

C'est dans le groupe des myotonies acquises et symptomatiques que prennent place les syndromes myo-endocriniens, en particulier myo-hypothyroïdiens.

En 1935, *Garcin* et coll. observent l'apparition simultanée d'un myxœdème et d'un syndrome myotonique et hypertrophique. Les mouvements volontaires, la réaction mécanique et l'électrodiagnostic attestaient la myotonie qui était cependant discrète et n'atteignait nullement, de l'avis des auteurs, l'intensité qu'elle présente habituellement dans la maladie de Thomsen. L'examen histologique du muscle révélait des lésions complexes, principalement une hypertrophie irrégulière des fibres, quelques altérations morphologiques et une hyperplasie du sarcoplasme.

Dans l'observation de *Mollaret* et *Sigwald* (1939) un myxœdème fruste était associé à un syndrome musculaire caractérisé par une hypertrophie des quatre membres à prédominance distale, par des crampes sans myotonie véritable. Sous l'effet de l'opothérapie thyroïdienne, les manifestations musculaires régressèrent remarquablement. L'examen histologique, de même que les éléments cliniques permettaient aux auteurs de nier l'identité avec la maladie de Thomsen.

Depuis lors, les observations de syndromes musculaires associés au myxœdème se sont multipliées, citons entre autres les travaux de *Haguenau*, *Lefebvre* et coll. (1939), de *Thiébaut* et *Henrot*, de *Coste*, *Tissier* et coll. (1943), de *Duvoir* et coll. (1944), d'*Alajouanine* et *Nick* (1945), d'*Amyot* (1946), la thèse de *Lescaudron* (1954). Dans la plupart de ces observations, les troubles musculaires subissaient une évolution parallèle au myxœdème, également influencés par le traitement, mais ils ne réalisaient qu'un tableau approchant de celui de la myotonie congénitale.

Ces divers travaux démontrent l'atteinte possible des muscles au cours du myxœdème. Habituellement, le tableau est celui d'une hypertrophie généralisée, prédominant aux membres inférieurs, associée dans certains cas à des phénomènes myotoniques plus ou moins nets, mais n'atteignant jamais une grande intensité. Les malades accusent presque toujours des troubles sensitifs subjectifs: douleurs musculaires comparées à des crampes, paresthésies. L'examen histologique, lorsqu'il est anormal, montre des lésions complexes: modifications irrégulières du diamètre des fibres, hyperplasie du sarcoplasme, altérations morphologiques des fibres elles-mêmes. Dans la plupart de ces cas, la relation du myxœdème et du syndrome musculaire paraît indiscutable, obéissant aux critères de simultanéité et de réponse à la thérapeutique *(Marañon)*.

Certains auteurs, dont *Thomasen*, ne reconnaissent pas dans de tels cas l'authenticité du phénomène myotonique et le considèrent seulement comme l'expression trompeuse du ralentissement général de la motilité chez les myxœdémateux; cette opinion nous paraît contestable et il ne semble pas faire de doute que, dans le cas de *Garcin* et coll. par exemple, il s'agissait bien de phénomènes myotoniques. Une heureuse définition de ces cas a été donnée par *Mollaret* qui les sépare nettement de la maladie de Thomsen: «hypertrophie musculaire généralisée à constitution rapide de l'adulte». Cependant, étant donné la fréquence du myxœdème, on peut s'étonner à juste titre de l'extrême rareté de sa détermination musculaire et l'on ne peut exclure d'emblée l'hypothèse d'une prédisposition constitutionnelle que viendrait révéler le trouble endocrinien. Relevons qu'au point de vue pathogénique, le mécanisme n'est pas du tout expliqué et qu'il ne semble pas s'agir à

proprement parler d'une infiltration myxœdémateuse du muscle. Du point de vue physiologique, les relations entre la fonction thyroïdienne et la myotonie ne sont pas démontrées *(Poncher* et *Wade, Forsberg)*.

En 1872, *Kussmaul* décrit pour la première fois dans un cas de tétanie des phénomènes dont l'analogie avec la myotonie est nette, sur le plan clinique tout au moins («tonische Krämpfe»). Au gré des théories pathogéniques et à une époque où fut envisagée l'origine endocrinienne des myopathies, on tenta d'établir une relation entre les mécanismes de la myotonie et de la tétanie *(Orzechowski; Schifferdecker; Kiely; Rathery, Mollaret* et *Waitz)*. L'expérimentation physiologique *(Lefebvre)* et les tentatives thérapeutiques n'ont pas confirmé ces théories mais ont démontré que la tétanie témoignait d'un trouble métabolique et reconnaissait un mécanisme neurogène central et périphérique.

## IX. Le traitement de la maladie de Thomsen

Le traitement de la maladie de Thomsen se confond avec celui de la myotonie. Les anciens auteurs conseillaient la balnéation chaude dont les effets inconstants sont évidemment transitoires. L'une des thérapeutiques les plus efficaces, la seule antérieure à la découverte de l'action de la quinine en 1936, se limite à l'adaptation progressive du thomsénien qui doit prendre l'habitude de se mouvoir, sinon constamment, du moins en prévision de l'accomplissement d'un geste.

Les succès de l'opothérapie thyroïdienne ne furent pas obtenus dans des cas de myotonie congénitale authentique mais soit dans des syndromes myohypothyroïdiens *(Mollaret* et *Sigwald)* soit chez les nourrissons présentant des syndromes complexes *(Poncher* et *Wade)*. L'inefficacité de cette thérapeutique chez l'adulte fut tôt reconnue. Les arguments physiopathologiques *(Forsberg)*, en particulier l'augmentation de la tolérance créatinique chez le thomsénien et le rétablissement de la créatinurie par l'administration de thyroxine, n'ont pas été vérifiés.

Depuis les premières constatations de *Wolf* en 1936, de nombreux travaux sont venus confirmer l'action thérapeutique de la quinine (*Laruelle, Massion-Verniory* et *Moldaver*, 1937; *Kolb*, 1938; *Dereux* et *Baudu*, 1938; *Kolb, Harvey* et *Whitehill*, 1938; *Thomasen*, 1948; *Siirala*, 1949). Le mécanisme d'action de la quinine est controversé: d'après *Harvey* et d'après *Passouant* et *Minz*, elle inhiberait l'action de l'acétylcholine et réaliserait un bloc de transmission aux influx tétanigènes dûs à ce médiateur, ou bien jouerait un rôle d'équilibre entre l'acétylcholine et les ions potassium. D'après *Bremer*, la quinine (qui suspend également la contracture neuro-musculaire des amphibiens) agirait comme un poison musculaire empêchant la propagation de la réaction locale, c'est-à-dire la contracture, à des doses qui n'influencent pas

la contraction normale. Rappelons que *Poncher* et *Wade* n'ont pas trouvé de modification du taux de cholinestérase lorsque les conditions cliniques étaient améliorées par l'administration de quinine. L'incertitude actuelle sur le mécanisme du phénomène myotonique ainsi que l'ignorance du rôle éventuel et de la nature d'un médiateur doivent engager à la réserve. *Adams*, *Denny-Brown* et *Pearson* estiment que la quinine agit en diminuant la capacité du muscle à soutenir la tétanisation en allongeant la phase réfractaire, mais ils ne tentent pas d'expliquer le mécanisme intime du phénomène.

En clinique, l'action de la quinine est nette sur la myotonie dans les mouvements volontaires, selon *Siirala* cette action serait prépondérante au niveau de la face et de la langue. Le syndrome électrique est également influencé. D'après *Thomasen*, l'effet de la quinine serait plus marqué dans la maladie de Thomsen que dans la dystrophie myotonique. Il faut cependant relever que dans la dystrophie myotonique, l'importance de la myotonie s'efface devant celle du déficit moteur. En injections intra-veineuses sous forme d'hydrochloride *(Wolf)*, l'action est très rapide (une dizaine de minutes) et se prolonge pendant 10 à 15 heures. Administrée par voie orale, l'effet de la quinine est moins durable, quelques heures en général et il faut alors l'administrer en deux ou trois prises par jour. Dans certains cas, l'action est moins manifeste ou s'épuise après quelques mois (un cas de *Klein*, notre premier patient). C'est pourquoi *Thomasen* conseille d'interrompre le traitement une semaine sur deux. L'effet de la quinine est parfois spectaculaire et le patient peut se sentir réellement «délié» *(Dereux* et *Baudu)*. On emploie habituellement le sulfate de quinine à la dose quotidienne de 1,0 à 1,5 en deux ou trois prises, selon la tolérance et les effets secondaires. *Biemond* a constaté que l'hydrobromide de quinine ne provoquait pas d'acouphènes. Cet auteur a également expérimenté la iontophorèse à l'hydrochlorate de quinine qui a amené une amélioration transitoire et locale, fait qui en limite singulièrement l'application.

*Minz* et *Passouant* auraient obtenu une amélioration de plusieurs mois persistant après l'interruption du traitement par l'association d'acide ascorbique et de quinine; ces observations doivent être considérées avec réserve et suggèrent l'éventualité d'améliorations spontanées qui ne sont pas exceptionnelles.

Alors que le calcium seul est sans effet, son association avec la quinine a été recommandée; la synergie des deux médicaments laisse supposer un mécanisme d'action différent, probablement central pour le calcium *(Denny-Brown)*. *Siirala* a également obtenu de bons résultats avec l'association de quinine et de magnésium.

*Mac Robbie* et *Friedlander* (1957) auraient obtenu des résultats favorables avec l'amide de la procaïne.

Récemment *B. Dubansky* et *E. Svoboda* ont rendu compte de leurs expériences dans le traitement de la myotonie par la Prednisone et citent quelques références bibliographiques à ce sujet. Les dangers inhérents à l'administration prolongée de corticostéroïdes de même que la suspension de l'effet thérapeutique lors de l'arrêt du traitement limitent l'intérêt et l'emploi de la Prednisone dans la myotonie.

## X. Problème nosologique

*Hétérogénie des maladies de Thomsen et de Steinert*

A la suite d'*Erb*, et jusqu'au début du siècle, on rangeait dans le cadre de la maladie de Thomsen tous les syndromes myotoniques, avec ou sans hypertrophies ou atrophies musculaires, tout en distinguant plusieurs formes cliniques. En 1902, *Rossolimo* estimait que l'amyotrophie de certaines formes de la myotonie congénitale apparentait la maladie de Thomsen aux dystrophies musculaires progressives. En 1909, *Steinert* isole une entité nosologique nouvelle: la dystrophie myotonique.

La thèse de la parenté de toutes les myopathies, avec ou sans myotonie, est encore défendue dans un grand nombre de travaux récents.

*Rouquès* (1931) fonde son opinion sur la similitude des réactions électriques *(Bourguignon)* et sur les nombreuses formes de passage: maladie de Thomsen avec amyotrophies tardives, «myotonie atrophique sans atrophies», dystrophie musculaire progressive à début hypertrophique, «myotonia sine tonu» *(Pelz)* ou hypertrophies musculaires vraies. *Bourguignon* distingue les *myopathies aiguës* aboutissant rapidement à l'atrophie (myopathies atrophiques progressives), les *myopathies subaiguës* où la myotonie persiste plus longtemps au cours de l'évolution (myotonie atrophique) et les myopathies chroniques qui aboutissent exceptionnellement à l'atrophie (myotonies congénitales). *Boeters* (1935) publie les résultats d'une enquête portant sur 720 sujets appartenant à 9 familles atteintes de myotonie congénitale et à 11 familles atteintes de dystrophie myotonique, dont au total 140 personnes présentant des signes de l'une ou de l'autre maladie. Il se fonde sur des critères cliniques et génétiques d'ordre statistique pour affirmer l'identité de ces deux affections. L'insuffisance de l'étude sémiologique et le manque de rigueur des éléments du diagnostic limitent l'intérêt de ce travail et ne permettent pas de retenir ses conclusions. Il est probable que dans certains cas de myotonie hypertrophique, l'examen à la lampe à fente ou d'autres recherches complémentaires auraient révélé des anomalies associées pathognomoniques; leur évolution vers une dystrophie myotonique n'aurait alors rien de surprenant. De ce fait, on ne saurait retenir les con-

clusions nosologiques de *Boeters* ni accorder de signification aux données statistiques de son travail se rapportant à la fréquence de l'épilepsie, de la tuberculose et de l'oligophrénie dans les maladies myotoniques.

*Maas* et *Paterson* affirment aussi l'unicité des maladies de Steinert et de Thomsen: ils estiment que les critères de diagnostic différentiel habituellement reconnus ne correspondent jamais dans leur totalité aux cas cliniques: l'exception serait la règle et le tableau qui s'offre en général emprunterait ses signes à l'une et à l'autre maladies. Ces auteurs admettent seulement que certaines souches myotoniques manifestent une tendance à l'hypertrophie musculaire qui peut se prolonger longtemps; mais selon eux, la myotonie congénitale évolue toujours vers l'atrophie et vers d'autres dystrophies. Plus les investigations seraient complètes, plus le nombre de catamnèses et de sujets examinés augmenterait, plus le diagnostic de myotonie congénitale deviendrait rare. Cette dernière remarque de *Maas* et *Paterson* nous paraît fondée: l'insuffisance de l'examen méthodique rend compte de certaines évolutions inattendues.

Il n'en demeure pas moins vrai que la myotonie congénitale ne tend pas à disparaître et que la maladie ne se transforme pas au cours des années ou des générations en dystrophie myotonique. Même en admettant l'existence d'amyotrophies dans la maladie de Thomsen (atrophie des éminences thénar dans un cas de *Klein*), celles-ci sont exceptionnelles et, dans une statistique portant sur 500 sujets, *Becker* (1957) n'en trouve que dans 1% des cas. L'hypertrophie musculaire ne représente pas un stade évolutif et les catamnèses ne sont pas exceptionnelles qui montrent sa persistance (cas de *Thomasen* illustré par la photographie, où l'hypertrophie n'a pas varié en 21 ans). Les meilleurs démonstrations de la dualité des maladies de Thomsen et de Steinert sont incontestablement celles qu'apportent les arbres généalogiques de la famille Thomsen dont l'étude a été poursuivie par *Nissen* et par *Thomasen* et de la famille hollandaise décrite par *Sanders*. Ces observations sont exceptionnellement privilégiées puisque l'étude s'étend sur deux siècles et sept générations, sans aggravation du tableau clinique ni apparition de dystrophies. Après les critiques pertinentes de *Klein*, il ne semble pas que l'on puisse accorder crédit à la démonstration de *Klingler* (cas *Jansen:* dystrophie myotonique chez un sujet de naissance illégitime qui se prétendit descendant du docteur Thomsen).

Il est évident que la myotonie crée un lien étroit entre les deux affections et que sous l'angle physio-pathologique, il s'agit d'un même phénomène; les tracés électromyographiques ne montrent pas de différence selon la plupart des auteurs *(Buchthal* et *Clemmesen, Denny-Brown)*. Relevons cependant que du point de vue clinique, la myotonie n'est pas absolument semblable dans ces deux affections, elle est généralement plus intense et plus diffuse

dans la myotonie congénitale, souvent discrète et très localisée dans la dystrophie myotonique. Ainsi que nous l'avons déjà remarqué, l'intérêt de ce problème n'est pas uniquement théorique. Sur le plan du pronostic général, l'âge moyen de décès dans 92 cas de dystrophie myotonique publiés par *Klein*, se situe aux environs de la cinquantaine. La même statistique nous apprend que sur 183 cas de dystrophie myotonique, la capacité de travail est diminuée dès l'âge de 18 ans dans 127 cas et que 57 sujets présentent une invalidité totale. Sans disposer de données statistiques sur ces éléments, l'arbre généalogique de la famille Thomsen suffit à démontrer qu'il n'y a pas de réduction de la longévité et, sous réserve des travaux de force, pas de diminution de la capacité de travail.

En conclusion, l'étude critique des travaux parus depuis une cinquantaine d'années démontre qu'il faut actuellement séparer nettement la myotonie congénitale de la dystrophie myotonique, l'exclure du cadre général des dystrophies musculaires et la considérer, avec *Adams*, *Denny-Brown* et *Pearson*, dans une perspective uniquement physio-pathologique, comme une affection congénitale définie uniquement par une anomalie de la contraction musculaire.

## XI. Résumé

L'étude de deux frères issus d'une famille valaisanne fait l'objet de ce travail. L'aîné présente un syndrome myotonique et hypertrophique à peu près généralisé, progressivement aggravé dès l'âge de 6 ans; une biopsie musculaire et une électromyographie confirment le diagnostic de myotonie congénitale. Le cadet est atteint depuis l'enfance de troubles myotoniques prédominant aux membres inférieurs, accompagnés d'une légère hypertrophie musculaire. Chez les deux frères, le développement intellectuel est normal et l'examen clinique n'a pas révélé d'autres dystrophies. Les six autres membres de la fratrie et les ascendants directs semblent indemnes de myotonie, mais les tares psycho-pathologiques paraissent assez fréquentes dans la lignée maternelle et paternelle. Une éventuelle parenté avec deux autres familles valaisannes atteintes de maladie de Thomsen n'a pas pu être établie.

L'étude de la myotonie congénitale est ensuite abordée de divers points de vue: après l'exposé de la sémiologie clinique, l'auteur développe le problème du mécanisme physio-pathologique de la myotonie selon les données de l'électromyographie et de la biochimie; le rôle éventuel d'un médiateur chimique est discuté. L'auteur étudie ensuite les autres questions soulevées par la maladie de Thomsen (anatomie pathologique, étiologie, myotonies acquises) puis s'arrête plus longuement au problème nosologique. Malgré l'analogie du symptôme musculaire et l'identité du mécanisme de la myotonie dans les maladies de Thomsen et de Steinert, des arguments cliniques

et génétiques permettent de réfuter la théorie uniciste. La myotonie congénitale doit être considérée non pas comme une dystrophie mais comme un trouble de la fonction musculaire.

**Zusammenfassung**

Die Studie über zwei Brüder, die einer Walliser Familie entstammen, ist Gegenstand dieser Arbeit. Der ältere bietet ein beinahe generalisiertes myotonisches und hypertrophisches Syndrom, das sich seit dem 6. Lebensjahr zunehmend verstärkt; Muskelbiopsie und Elektromyographie bestätigen die Diagnose einer kongenitalen Myotonie. Der jüngere leidet seit seiner Kindheit an myotonischen Störungen, überwiegend in den unteren Gliedmaßen, begleitet von leichten muskulären Hypertrophien. Bei beiden Brüdern ist die geistige Entwicklung normal, die klinische Untersuchung ergibt keine andere Anomalie. Die 6 übrigen Geschwister und die direkte Aszendenz erscheinen frei von Myotonie, aber psychopathologische Abweichungen treten ziemlich häufig im mütterlichen und väterlichen Stamm auf. Die etwaige Verwandtschaft mit zwei anderen Walliser Familien, die an Thomsenscher Krankheit leiden, konnte nicht festgestellt werden.

Die Studie über kongenitale Myotonie ist nach verschiedenen Gesichtspunkten hin angelegt: nach der Darstellung der klinischen Symptomatik entwickelt der Autor die Fragen des physiopathologischen Mechanismus der Myotonie auf Grund der elektromyographischen und biochemischen Gegebenheiten; die etwaige Rolle eines chemischen Vermittlers wird besprochen. Der Autor untersucht darauf die übrigen Fragen, welche die Thomsensche Krankheit aufwirft (pathologische Anatomie, Ätiologie, erworbene Myotonien), dann verweilt er länger bei der nosologischen Frage. Trotz der Ähnlichkeit der muskulären Symptome und der Gleichförmigkeit des myotonischen Mechanismus bei der Thomsenschen und Steinertschen Krankheitsform, widerlegen klinische und genetische Hinweise die einheitliche Theorie beider Krankheiten. Die kongenitale Myotonie darf keinesfalls als eine Dystrophie, sie muß vielmehr als eine Störung der muskulären Funktion betrachtet werden.

**Summary**

The study concernes two brothers descending from a wallisian family. The elder shows a nearly generalized myotonic and hypertrophic syndrome developing since the sixth year of life. Muscle biopsy and electromyography confirm the diagnosis of a congenital myotonia in this case. The younger of the two suffers since childhood from myotonic symptoms predominantly in the lower extremities and additional slight muscular hypertrophies. The intelligence of both brothers developed normaly. Clinical investigation did not reveal any anomaly. The other 6 brothers and sisters and the direct ascendence seem to be free of myotonia, but psychopathologic deviations are seen quite frequently in the maternal and the paternal family. We could not find any relationship with two other wallisian families suffering from Thomsen's disease.

The study pays regard to different items: first the author describes the clinical symptomatology and then he discusses the physiopathologic mechanism of myotonia according to the electromyographical and biochemical findings. The possible role of a chemical mediating agens is discussed. Thereafter the author mentions the remaining questions concerning Thomsen's disease (pathologic anatomy, etiology, acquired myotonias), especially the problem of nosology. Despite the resemblance of the muscular symptoms and the similarity of the myotonic mechanism in Thomsen's and in Steinert's disease the clinical and genetic aspects refute a common theory of both diseases. The congenital myotonia has to be considered by no means as a dystrophia, rather as a disturbance of the muscular function.

## Références bibliographiques

*Alajouanine Th.* et *Nick J.:* De l'existence d'une myopathie d'origine hypothyroïdienne. Paris Médical *35*, 346 (1945). – *Adams R.D., Denny-Brown D.* et *Pearson C.M.:* Diseases of Muscle. A Study in Pathology. Hoeber, New York (1953). – *Amyot R.:* Myxœdème et myotonie. Union médicale du Canada *75*, 654 (1946). – *Auerbach L.:* Ein Fall von wahrer Muskelhypertrophie. Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin *53*, 397 (1871). – *Babonneix:* Le syndrome électrique de la réaction myotonique. Archives d'électricité médicale, expérimentales et cliniques *24*, 117–130, 169–185, 225–232 (1914). – *Babonneix L.* et *Lemaire J.:* Un cas de maladie de Thomsen. Bulletins de la Société de Pédiatrie de Paris *12*, 537 (1910). – *Ballet G.* et *Marie P.:* Spasmes musculaires au début des mouvements volontaires (Etude d'un trouble fonctionnel jusqu'à ce jour non décrit en France). Archives de Neurologie *5*, 1 (1883). – *Batten F.E.* et *Gibb H.P.:* Myotonia atrophica. Brain *32*, 187 (1909). – *Becker P.E.:* Zur Frage der Heterogenie der erblichen Myotonie. Der Nervenarzt *28*, 455 (1957). – *Bell Ch.:* The nervous system of the human body. Longman, London (1830). – *Biemond A.:* Over de Behandeling van Myotonia congenita (Ziekte van Thomsen). Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde *87*, 781 (1943). – *Boeters H.:* Über Myotonie. Klinische und erbpathologische Beiträge. Sammlung psychiatrischer und neurologischer Einzeldarstellungen, Bd. 8, Thieme, Leipzig (1935). – *Bogaert L. van:* Les myopathies et la dégénérescence au point de vue électrophysiologique. Journal de Neurologie et de Psychiatrie *24*, 124 (1924). – *Bogaert L. van:* Maladie de Thomsen unilatérale. Journal de Neurologie et de Psychiatrie *27*, 426 (1927). – *Bogaert L. van:* Myopathie myotonique familiale sans cataracte et troubles endocriniens. Revue Neurologique *60*, 895 (1933/II). – *Bogaert A.* et *L. van:* Aspect de l'onde et de l'espace S.T. de l'électrocardiogramme dans la myopathie. Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris *50*, 1065 (1934). – *Bourguignon G.:* Essai de synthèse de toutes les affections myopathiques à l'aide de la chronaxie. Revue Neurologique *56*, 559 (1931/II). – *Bremer F.:* Signification physiopathologique de la contracture neuro-musculaire des Amphibiens. Son homologie avec la rigidité myotonique de la pathologie humaine. Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la Société de Biologie *100*, 205 (1929). – *Bremer F.* et *Mage G.:* Etude myographique d'un cas de myotonie. Compte rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la Société de Biologie *102*, 336 (1929). – *Brissaud* et *Bauer:* Sur les troubles de la motilité dans la maladie de Thomsen. Revue Neurologique *17*, 600 (1921). – *Brock S.* et *Kay W.E.:* A study of unusual endocrine disturbances; their associated myopathies, endocrine balance and metabolism findings. Archives of Internal Medicine *27*, 1 (1921). – *Brown G.L.* et *Harvey A.M.:* Congenital myotonia in the goat. Brain *62*, 341 (1939). – *Buchthal F.* et *Lindhard J.:* On the mechanism of the transmission of excitation from nerve to muscle. Comptes Rendus du IIIè Congrès Neurologique International, Copenhague (1939). – *Buchthal F.* et *Clemmesen S.:* Electromyographical observations in congenital myotonia. Acta psychiatrica et neurologica *16*, 389 (1941). – *Bürger M.* et *Schellong F.:* Elektromyographische Untersuchungen bei Myotonie. Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin *31*, 82 (1923). – *Charcot:* Policliniques. Leçons du mardi à la Salpêtrière. Paris (1887–1888). – *Chatagnon, Trelles* et *Pouffary:* Phénomènes d'automatisme ambulatoire et syndrome myotonique. Revue Neurologique *51*, 663 (1929/I). – *Clark S.L., Luton F.H.* et *Cutler J.T.:* A form of congenital myotonia in goats. Journal of Nervous and Mental Diseases *90*, 297 (1939). – *Claude H., Vigoureux A.* et *Lhermitte J.:* Sur certaines dystrophies musculaires de type myopathique consécutives aux traumatismes de guerre. Presse Médicale *23*, 393 (1915). – *Cluzet J., Froment J.* et *Mazet:* A propos d'un cas de maladie de Thomsen. Le syndrome électrique myotonique. Lyon Médical *119*, 1117 (1912). – *Coste F., Mion R.J., Tissier Mlle* et *Sicard J.:* Un cas de syndrome endocrino-musculaire (hypothyroïdie et myotonie frustes). Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris *59*, 55 (1943). – *Curschmann H.:* Über familiäre atrophische Myotonie. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde *45*, 161 (1912). – *Curschmann H.:* Myotonia Congenita (Thomsensche Krankheit). Handbuch der Neurologie, Bd. XVI, Springer, Berlin (1936). – *Decourt J., Michard J.P., Louchart J.* et *Mantel O.:* Les troubles endocriniens de la myopathie myotonique (à propos de 10 observations). Revue Neurologique *101*, 597 (1959). – *Dejerine J.:* L'hérédité dans les maladies du système nerveux. Asselin et Houzeau, Paris (1886). – *Dejerine* et *Sottas:* Sur un cas de maladie de Thomsen suivi d'autopsie. Revue de Médecine, an. 1895, p. 241. – *Déléage F.:* Etude clinique sur la maladie de Thomsen. Thèse de médecine. Lejay, Paris (1890). – *Delmas-Marsalet:* Syndrome myotonique consécutif à une acrodynie. Revue Neurologique *72*, 409 (1939–1940). – *Delprat C.C.:* Thomsensche Krankheit in einer paramyotonischen Familie. Deutsche Medizinische Wochenschrift *18*, 158

(1892). – *Denny-Brown D.:* Clinical Problems in Neuromuscular Physiology. American Journal of Medicine *15*, 368 (1953). – *Denny-Brown D.* et *Nevin S.:* The phenomenon of myotonia. Brain *64*, 1 (1941). – *Denny-Brown D.* et *Foley J.M.:* Evidence of a chemical mediator in myotonia. Transactions of the Association of American Physicians *62*, 187 (1949). – *Dereux J.* et *Baudu L.:* Maladie de Thomsen; maladie de Steinert; action de la quinine. Revue Neurologique *70*, 43 (1938). – *Dubansky B.* et *Svoboda E.:* Beitrag zur Behandlung der Myotonie mit Prednison (Ultracorten). Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie *86*, 49 (1960). – *Durante C.:* Hypertrophie musculaire volumétrique vraie du membre supérieur par augmentation du volume des fibres musculaires. Bulletins et Mémoires de la Société Anatomique de Paris *75*, 272 (1900/II). – *Duvoir G., Poumeau-Delille, Lereboullet J.* et *Bouygues P.:* Syndrome d'hypertrophie musculaire de l'adulte et myxœdème associé. Guérison par le traitement thyroïdien. Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris *60*, 55 (1944). – *Erb W.:* Die Thomsensche Krankheit (Myotonia congenita). Vogel, Leipzig (1886). – *Erb W.:* Klinisches und Pathologisch-anatomisches von der Thomsenschen Krankheit. Neurologisches Zentralblatt *4*, 289 (1885). – *Erb W.:* Dystrophia muscularis progressiva. Klinische und pathologisch-anatomische Studien. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde *1*, 173 (1891). – *Erben S.:* Ein Phthisiker mit myotonischer Symptomengruppe. Wiener Medizinische Wochenschrift *44*, 2610 (1910). – *Eulenburg A.:* Über eine familiäre, durch 6 Generationen verfolgbare Form congenitaler Paramyotonie. Neurologisches Zentralblatt *5*, 265 (1886). – *Eulenburg A.:* Über Paramyotonia congenita. Medizinische Klinik *12*, 505 (1916). – *Fischer G.:* Ein Fall von Thomsenscher Krankheit. Neurologisches Zentralblatt *5*, 73 (1886). – *Floyd W.F., Kent P.* et *Page F.:* An electromyographic study of myotonia. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology *7*, 621 (1955). – *Foix Ch.* et *Nicolesco I.:* Lésions du sytème nerveux central dans la maladie de Thomsen et les myopathies. Annales d'Anatomie Pathologique *1*, 298 (1924). – *Folly:* Syndrome myotonique atrophique. Revue Neurologique *51*, 361 (1929). – *Forsberg R.:* Des rapports des glandes endocrines avec la fonction musculaire et considérations spéciales sur les myopathies (Rapport au IIIe Congrès Neurologique International, Copenhague, 1939). Revue Neurologique *72*, 362 (1939). – *Forster R.* et *Barth J.:* Dystrophia myotonica (Steinert). Erbbiologische Untersuchungen einer Appenzeller Sippe. Helvetica Medica Acta *21*, 99 (1954). – *Franceschetti A., Klein D.* et *Walthard K.M.:* Klinisch-genealogische Untersuchungen über drei Fälle von Myotonia congenita (Thomsen) und acht neue Fälle von Dystrophia myotonica (Steinert-Batten), unter besonderer Berücksichtigung der Differentialdiagnose der beiden Krankheitsformen. Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie *60*, 48 (1947) et *61*, 152 (1948). – *Friis A.:* Zur Kenntnis der Thomsenschen Krankheit (Myotonia congenita). Neurologisches Zentralblatt *11*, 40 (1892). – *Garcin R.* et *Bertrand I.:* Syndrome thomsénien et syndrome myxœdémateux cliniquement associés. Début simultané. Evolution parallèle. Etude anatomique et conclusions. Revue Neurologique *64*, 82 (1935). – *Garcin R.* et *Bourguignon G.:* Syndrome thomsénien et myxœdème cliniquement associés. Début simultané. Evolution parallèle. Etude de la myotonie. Revue Neurologique *64*, 72 (1935). – *Garcin R., Rouquès L., Laudat* et *Frumusan:* Syndrome thomsénien et syndrome myxœdémateux cliniquement associés. Début simultané et évolution parallèle. Etude clinique. Revue Neurologique *64*, 59 (1935). – *Girardet M.* et *Ott Th.:* Cataracte myotonique et cataracte sénile (Une famille vaudoise de dystrophie myotonique). Confinia Neurologica *8*, 336 (1947–1948). – *Grund G.:* Über myotonische Kontraktur. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde *64*, 102 (1919). – *Grund G.:* Zur Frage des Vorkommens erworbener Myotonie. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde *42*, 110 (1911). – *Guillain G.:* La pression artérielle chez les Myopathiques et dans la Maladie de Thomsen. Revue Neurologique *9*, 477 (1901). – *Guillain G.* et *Rouquès L.:* Le cœur dans la myotonie atrophique. Annales de Médecine *31*, 158 (1932). – *Haguenau J., Lefebvre J.* et *Kaufmann H.:* Etude électrique, clinique et humorale d'un syndrome endocrino-musculaire: Hypothyroïdie, galvanotonus généralisé, modifications de la cholinestérase sanguine. Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris *55*, 994 (1939). – *Halipré A.:* Maladie de Thomsen. Revue Neurologique, an. 1917/II, p. 375. – *Hoff P.:* Un cas de Maladie de Thomsen. Analyse dans Revue Neurologique *52*, 359 (1929/II). – *Hoffmann J.:* Zur Lehre von der Thomsenschen Krankheit mit besonderer Berücksichtigung des dabei vorkommenden Muskelschwundes. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde *18*, 198 (1900). – *Huet E.:* Contribution à l'étude de l'excitabilité électrique des muscles dans la maladie de Thomsen (de la réaction myotonique). Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière *5*, 1–18, 92–118, 169–184, 229–250 (1892). – *Huet E.* et *Français H.:* Myotonie acquise. Revue Neurologique, an. 1916/I, p. 911. – *Jacoby G.W.:* Thomsen's Disease (Myotonia congenita). Journal of Nervous and Mental Diseases *14*, 129 (1887). – *Jaquet:* Les troubles de la motilité dans la maladie de Thomsen. Semaine Médi-

cale *23*, 381 (1903). – *Jeanselme* et *Huet:* Myotonie acquise. Revue Neurologique, an. 1916/I, p. 414. – *Jéquier M.:* Dystrophie myotonique et hyperostose crânienne. Schweizerische Medizinische Wochenschrift *80*, 35 (1950). – *Jéquier M.* et *Cruchaud S.:* Dystrophie myotonique et diabète sucré. Helvetica Medica Acta *18*, 486 (1951). – *Katzenstein E.:* Beitrag zur myotonischen Dystrophie. Ein Schweizer Geschlecht württembergischer Herkunft. Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie *42*, 249 (1938). – *Kennedy F.* et *Wolf A.:* Experiments with quinine and prostigmin in treatment of myotonia and myasthenia. Archives of Neurology and Psychiatry *37*, 68 (1937). – *Kiehl W.:* Über Myotonia congenita (Thomsen) unter besonderer Berücksichtigung der frühkindlichen Erscheinungsformen. Archiv für Kinderheilkunde *118*, 79 (1939). – *Kiely C.E.:* Myotonia from calcium deficiency. Journal of the American Medical Association *91*, 394 (1928). – *Klein D.:* La dystrophie myotonique (Steinert) et la myotonie congénitale (Thomsen) en Suisse. Journal de Génétique Humaine, supplément au T. *7* (1958). – *Klingler M.:* Über Myotonia congenita und Dystrophia myotonica. Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie *62*, 119 (1948). – *Klingler M.* et *Brückner R.:* Über einige Sippen mit Myotonie. Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie *73*, 475 (1954). – *Klippel* et *Villaret M.:* Asthénies et atrophies myopathiques (Etude synthétique). Archives générales de Médecine *82*, 353 (1906/I). – *Kolb L.C.:* Congenital myotonia in goats. Description of the disease. The effect of Quinine, various Cinchona derivates, other Alkaloids and salts upon the myotonic symptom. The Bulletin of the Johns Hopkins Hospital *63*, 221 (1938). – *Kolb L.C., Harvey A.M.* et *Whitehill M.R.:* A clinical study of Myotonic Dystrophy and Myotonia Congenita with special reference to the therapeutic effect of Quinine. Bulletin of the Johns Hopkins Hospital *62*, 188 (1938). – *Kornhold A.:* La maladie de Thomsen. Thèse de médecine. Jouve, Paris (1897). – *Krabbe K.:* The myotonia acquisita in relation to the postneuritic muscular hypertrophies. Brain *57*, 184 (1934). – *Kramer F.* et *Quadfasel F.:* Die doppelte Reaktion des Muskels bei Myotonie (Elektrische Untersuchungen). Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie *87*, 252 (1933–1934). – *Kußmaul:* Zur Lehre von der Tetanie. Berliner Klinische Wochenschrift *9*, 441 (1872). – *Lanari A.:* Action contracturante de l'acétylcholine sur la musculature striée des malades myotoniques. Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la Société de Biologie *125*, 546 (1937). – *Landau W.M.:* The essential Mechanism in Myotonia. An Electromyographic study. Neurology *2*, 369 (1952). – *Lapresle J.* et *Schweisguth O.:* Sur un cas de dystrophie musculaire progressive à type d'hypertrophie musculaire vraie sans myotonie. Semaine des Hôpitaux de Paris *33*, 1 (1957). – *Laruelle, Massion-Verniory L.* et *Moldaver J.:* Action de la Prostigmine dans la mysthénie et de la quinine dans la myotonie. Revue Neurologique *68*, 718 (1937). – *Lefebvre J.:* Les pulsations neuromyoniques et leur détection par l'électromyographie élémentaire. L'interprétation à leur lumière de certaines réactions de l'électrodiagnostic classique. Journal de radiologie et d'électrologie *27*, 365 (1946). – *Lefebvre J., Lerique J., Desclaux P.* et *Chambelland F.:* L'électromyographie élémentaire de la myotonie. Revue Neurologique *79*, 180 (1947). – *Lescaudron A.:* Les dystrophies musculaires hypertrophiques associées à l'insuffisance thyroïdienne acquise de l'adulte. Thèse de médecine, Paris, 1954 (Dactylographiée). – *Leyden E.:* Klinik der Rückenmarkskrankheiten. Hirschwald, Berlin, 1874. – *Liebenam L.:* Zwillingspathologische Beobachtung bei myotonia congenita (Thomsensche Krankheit). Zeitschrift für menschliche Vererbungs- und Konstitutionslehre *24*, 13 (1940). – *Lindsley D.B.* et *Curnen E.C.:* An Electromyographic study of myotonia. Archives of Neurology and Psychiatry *35*, *253* (1936). – *Maas O.* et *Paterson A.S.:* Myotonia congenita, Dystrophia myotonica and Paramyotonia, reaffirmation of their identity. Brain *73*, 318 (1950). – *Maas O.* et *Paterson A.S.:* Myotonia Congenita and Dystrophia Myotonica. Further Considerations Indicating Identity. Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie *126*, 27 (1953). – *MacRobbie D.S.* et *Friedlander W.J.:* Treatment of Myotonia with Procainamide. Archives of Neurology and Psychiatry *78*, 473 (1957). – *Marañon G.:* Localisations extracutanées du myxœdème. Presse Médicale, an. 1938/II, p. 1417. – *Marie P.:* Contribution à l'histoire de la maladie de Thomsen (Spasmes musculaires au début des mouvements volontaires). Revue de Médecine *3*, 1064 (1883). – *Marinesco G.* et *Kreindler A.:* Etude sur le mécanisme physiopathologique de la myotonie. L'addition latente et la sommation indirecte de la fibre myotonique. Revue Neurologique *69*, 756 (1938). – *Martius* et *Hansemann:* Ein Fall von Myotonia congenita intermittens. Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin (Virchows Archiv) *117*, 587 (1889). – *Milhorat A.T.* et *Wolff H.G.:* Studies in diseases of muscle. V. Metabolism of creatine and creatinine in myotonia congenita, myotonia atrophica, amyotonia congenita, dystonia musculorum deformans and paralysis agitans. Archives of Neurology and Psychiatry *40*, 680 (1938). – *Minz B.:* Sur la physiopathologie de la myotonie. Comptes rendus des séances de la Société de Biologie *139*, 451 (1945). – *Minz B.* et *Pas-*

*souant P.:* Sur la nature neuro-humorale du syndrome myotonique. Comptes Rendus des séances de la Société de Biologie *139*, 950 (1945). – *Mollaret P.:* Discussion des rapports au IIIè Congrès Neurologique International, Copenhague, 1939. Revue Neurologique *72*, 388 (1939–1940). – *Mollaret P.* et *Sigwald J.:* Hypertrophie musculaire généralisée de l'adulte à constitution rapide et myxœdème fruste concomitants, cliniquement guéris par le traitement thyroïdien. Le problème des dystrophies musculaires des hypothyroïdiens. Revue Neurologique *71*, 513 (1939). – *Mondon H., Artur R.* et *Pasquet P.:* Myotonie atrophique chez un traumatisé du crâne. Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris *55*, 834 (1939). – *Nadler C.S., Steiger W.A., Tronceletti M.* et *Durant T.M.:* Dystrophia myotonica with special reference to endocrine function (Klinefelter's Syndrome). Journal of Clinical Endocrinology *10*, 630 (1950). – *Nevin S.:* A study of the muscle chemistry in myasthenia gravis, pseudohypertrophic muscular dystrophy and myotonia. Brain *57*, 239 (1934). – *Nikonoff S.:* Contribution à l'étude de la Maladie de Thomsen. Thèse de médecine, Ollier, Paris, 1897. – *Nissen K.:* Beiträge zur Kenntnis der Thomsenschen Krankheit (Myotonia congenita) mit besonderer Berücksichtigung des hereditären Momentes und seiner Beziehungen zu den Mendelschen Vererbungsregeln. Zeitschrift für Klinische Medizin *97*, 58 (1923). – *Nissen K.:* Über den Erbgang der Myotonia Congenita. Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für innere Medizin, 46. Kongreß zu Wiesbaden, 1934, p. 108. – *Noguès E.* et *Sirol J.:* Maladie de Thomsen à forme fruste. Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière *12*, 15 (1899). – *Orzechowski K. von:* Die Tetanie mit myotonischen Symptomen. Jahrbücher für Psychiatrie und Neurologie *29*, 283 (1909). – *Passouant P.:* La maladie de Steinert et le problème de la transmission neuromusculaire. Thèse de médecine. Imprimerie de la Charité, Montpellier, 1943. – *Passouant P.* et *Minz B.:* Myotonie atrophique et troubles du synapse neuromusculaire d'après la théorie neuro-humorale. Revue Neurologique *76*, 241 (1944). – *Pelizaeus:* Ein Fall von Thomsenscher Krankheit. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten *30*, 1010 (1898). – *Pelz A.:* Über atypische Formen der Thomsenschen Krankheit (Myotonia congenita). Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten *42*, 704 (1907). – *Peters:* Über Muskelsteifigkeit (Tonische Krämpfe in willkürlich beweglichen Muskeln). Deutsche Militärärztliche Zeitschrift *8*, 101 (1879). – *Pitres A.* et *Dallidet L.:* Une observation de maladie de Thomsen. Archives de Neurologie *10*, 201 (1885). – *Poncher H.G.* et *Wade H.:* Pathogenesis and treatment of myotonia congenita. American Journal of Diseases of Children *52*, 1065 (1936). – *Poncher H.G.* et *Wade H.:* Blood choline esterase in myotonia congenita and myasthenia gravis. Archives of Neurology and Psychiatry *41*, 1127 (1939). – *Ponfick:* cité par *Thomsen.* – *Rathery P., Mollaret P.* et *Waitz R.:* Myopathie myotonique avec signe de Chvostek. Etude humorale. Rôle de l'insuffisance parathyroïdienne. Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris *46*, 395 (1930). – *Raymond F.:* Sur l'état de l'appareil de la vision dans la maladie de Thomsen. Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris *8*, 277 (1891). – *Rebierre P.:* Persévération tonique réflexe familiale. Presse Médicale, an. 1924/II, p. 757. – *Rimbaud* et *Jourdan:* Un cas de maladie de Thomsen. Revue Neurologique, an. 1922/II, p. 216. – *Rosett J.:* A study of Thomsen's Disease, based on eight cases, in a family exhibiting remarkable inheritance features in three generations. Brain *45*, 1 (1922). – *Rossolimo G.:* De la Myotonie atrophique. Contribution à la théorie des myopathies. Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière *15*, 63 (1902). – *Rouquès L.:* La myotonie atrophique (maladie de Steinert). Sa place entre la maladie de Thomsen et les myopathies. Thèse de médecine. Legrand, Paris, 1931. – *Rouquès L., Guilly P., Pautrat J.* et *Lapresle J.:* Sur un type spécial intermédiaire entre la maladie de Thomsen et les myopathies. Contribution à l'étude de l'hypertrophie musculaire vraie dans les dystrophies musculaires progressives. Revue Neurologique *79*, 481 (1947). – *Schäffer H.:* Zur Analyse der myotonischen Bewegungsstörung. Nebst Bemerkungen über die Tonusfunktion des Skelettmuskels. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde *67*, 225 (1921). – *Schifferdecker P.:* Beiträge zur Kenntnis der Myotonia congenita, der Tetanie mit myotonischen Symptomen, der Paralysis agitans und einiger Muskelkrankheiten, zur Kenntnis der Aktivitäts-Hypertrophie und des normalen Muskelbaues. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde *25*, 1 (1903). – *Schoenborn S.:* Ein Casuistischer Beitrag zur Lehre von der Thomsenschen Krankheit. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde *15*, 274 (1899). – *Schönfeld:* Ein Fall von Thomsenscher Krankheit. Berliner Klinische Wochenschrift *20*, 412 (1883). – *Sedgwick J.P.:* Von Graefe's sign in Myotonia Congenita (Thomsen's Disease). American Journal of the Medical Sciences *140*, 80 (1910). – *Shank R.E., Gilder H.* et *Hoagland C.L.:* Studies on diseases of muscle. I. Progressive muscular dystrophy, a clinical review of forty cases. Archives of Neurology and Psychiatry *52*, 431 (1944). – *Siirala M.:* Myotonia congenita (Thomsen's disease). Clinical and Pharmacological Studies with special regard to the Mechanism of the Myotonic Phenomenon. Annales Academiae Scientiarum fennicae, Series A. Me-

dica-Anthropologica *19*, 1 (1949). – *Souques A.:* Réflexes cutanés myotoniques et rétractions tendineuses dans un cas de maladie de Thomsen. Revue Neurologique, an. 1913/I, p. 125. – *Sanders J.:* Eine Familie mit Myotonia congenita (Thomsensche Krankheit). Genetica *17*, 253 (1935). – *Stattmüller K.:* Beobachtungen an einer Familie mit Thomsenscher Krankheit. Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie *81*, 132 (1923). – *Steinert H.:* Myopathologische Beiträge. Über das klinische und anatomische Bild des Muskelschwundes der Myotoniker. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde *37*, 58 (1909). – *Strümpell A.:* Tonische Krämpfe in willkürlich bewegten Muskeln (Myotonia congenita). Berliner Klinische Wochenschrift *18*, 119 (1881). – *Talma S.:* Dystrophia muscularis hyperplastica («wahre» Muskelhypertrophie). Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde *2*, 197 (1891–1892). – *Talma S.:* Über Myotonia acquisita. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde *2*, 210 (1891–1892). – *Thiébaut F.* et *Henrot:* Syndromes myxœdémateux et myotonique associés. Revue Neurologique *75*, 30 (1943). – *Thiébaut F., Isch F.* et *Isch-Treussard C.:* La place de l'électromyographie en neurologie. Encéphale *45*, 1300–1366, 1397–1455 (1956). – *Thomas A.:* Myopathie ou brachymyomie. Presse Médicale *50*, 439 (1942). – *Thomas A.* et *Ajuriaguerra J. de:* Maladie de Thomsen et épilepsie. Réaction myotonique aux déplacements passifs. Action de la quinine. Revue Neurologique *76*, 87 (1944). – *Thomasen E.:* Myotonia. Thomsen's Disease (Myotonia Congenita), Paramyotonia and Dystrophia Myotonica. A Clinical and Heredobiologic Investigation. Universitetsforlaget, Aarhus, 1948. – *Thomsen J.:* Tonische Krämpfe in willkürlich beweglichen Muskeln in Folge von ererbter psychischer Disposition (Ataxia muscularis?). Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten *6*, 702 (1876). – *Thomsen J.:* Nachträgliche Bemerkungen über Myotonia congenita (Strümpell), Thomsensche Krankheit (Westphal). Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten *24*, 918 (1892). – *Tobler R.:* Myotonia congenita Thomsen. Klinische Beobachtung bei zwei Geschwistern. Helvetica Paediatrica Acta *9*, 351 (1954). – *Vincent M.:* Myotonie congénitale (Thomsen) avec altérations électrocardiographiques chez le noir. Acta neurologica et psychiatrica belgica *57*, 720 (1957). – *Vogt A.:* Die Katarakt bei myotonischer Dystrophie. Archiv für Ophtalmologie *108*, 212 (1922). – *Voisin R.:* Un cas fruste de maladie de Thomsen. Bulletins de la Société de Pédiatrie de Paris *20*, 198 (1922). – *Waring J.J., Ravin A.* et *Walker C.E.:* Studies in Dystrophia myotonica. II. Clinical features and treatment. Archives of Internal Medicine *65*, 763 (1940). – *Weitz W.:* Über einen interessanten Fall von Muskelhypertrophie. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde *71*, 330 (1921). – *Westphal:* Demonstration zweier Fälle von Thomsenscher Krankheit. Berliner Klinische Wochenschrift *20*, 153 (1883). – *Wolf A.:* Quinine: an effective form of treatment for myotonia. Preliminary report of four cases. Archives of Neurology and Psychiatry *36*, 382 (1936).

*Travail subventionné par le Fonds J. Dejerine*